

Dissertação de Mestrado Profissional

**LEISHMANIOSE VISCERAL EM CRIANÇAS: DISPENSAÇÃO E
CONTROLE DA UTILIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ANTIMONIATO
DE MEGLUMINA E ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL PARA O
TRATAMENTO ESPECÍFICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA NO MATO GROSSO
DO SUL/MS**

DAIANA TURRA FERREIRA

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM
PESQUISA CLÍNICA**

**LEISHMANIOSE VISCERAL EM CRIANÇAS: DISPENSAÇÃO E
CONTROLE DA UTILIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ANTIMONIATO
DE MEGLUMINA E ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL PARA O
TRATAMENTO ESPECÍFICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA NO MATO GROSSO
DO SUL/MS**

Autor: Daiana Turra Ferreira

Orientador: Profa. Dra. Mônica Vinhas de Souza

Colaborador: Marcos Gerônimo da Silva

*Dissertação submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre ao Programa
de Pós-Graduação Mestrado Profissional em
Pesquisa Clínica, do Hospital de Clínicas de
Porto Alegre.*

Campo Grande - MS
2019

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Ferreira, Daiana Turra
LEISHMANIOSE VISCERAL EM CRIANÇAS: DISPENSAÇÃO E
CONTROLE DA UTILIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E ANFOTERICINA B
LIPOSSOMAL NO TRATAMENTO ESPECÍFICO DA
LEISHMANIOSE VISCERAL EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DE REFERÊNCIA NO
MATO GROSSO DO SUL.

\ Daiana Turra Ferreira. 2019.

108 f.

Orientadora: Mônica Vinhas de Souza.

Dissertação (Mestrado Profissional) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pesquisa
Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Leishmaniose Visceral. 2. Medicamentos Anfotericina B Lipossomal. 3.
Medicamentos Antimoniato de Meglumina. 4. Sistema on-line de Controle de
Medicamentos. 5. Reações Adversas a Medicamentos RAM.

I. Souza, Mônica Vinhas de, orient.

II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica
da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Depois de tanta espera, finalmente, este dia chegou. Começou assim, durante minha Licença Maternidade me inscrevi no processo seletivo do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica pela EBSEH II Turma, nisso não imaginei o que Deus já havia reservado e enfim acabei sendo selecionada em 4º lugar no Brasil. Nem consigo relacionar tantas coisas que aconteceram até o dia de hoje, mas algumas me vêm à mente. Cursando Especialização em Pediatria e Neonatologia em meio tempo, entrei no Mestrado Profissional, culminando em 2 jornadas acadêmicas em meio à maternidade. É inegável que foram 2 anos de muito aprendizado, renúncia, superação, também um momento delicado emocionalmente e já superado com a Graça de Deus.

Hoje, gratidão é palavra de ordem. O primeiro e maior agradecimento que faço é a Deus, que me deu a dádiva da vida e me proporcionou grandes momentos e a oportunidade de fazer a diferença no mundo. Ele, com toda sua misericórdia, deu-me saúde para perseverar e continuar meus caminhos, me segurou pelos braços quando quis fraquejar e iluminou meus caminhos quando eu já acreditava não haver mais luz. Ao olhar minha trajetória, percebo a necessidade de cada dificuldade que passei para hoje me tornar quem sou e nunca desistir, pois a barreira distância é transponível. Agradeço à EBSEH por acreditar em seus colaboradores e oferecer essa oportunidade imensa de ser instrumento de mudança na prática profissional. Gratidão ao HCPA, NECBA e aos professores do Mestrado que me fizeram viajar nos ensaios clínicos da vida no universo da Pesquisa Clínica, das amizades construídas, sem contar no conhecimento adquirido. Sou grata também pelas minhas companheiras de Mestrado e estadia Rachel Assompção, Mayara Cedrine Glicia Gama, 3 anos que me acompanharam desde o primeiro dia de aula até o final, pelo apoio emocional dispensado a mim, muitas vezes não me deixando desistir. Em especial, agradeço à Glicia que foi muitas vezes fonte de inspiração por sua dedicação aos estudos e à profissão e também pela acolhida em sua casa. Agradeço aos meus pais Sergio e Eni, por todo carinho e cuidado ao longo da minha vida e em especial a minha mamãe por me colocar mais perto de Deus em suas orações. Às minhas irmãs Daniela e Dyanessa, obrigado pelo apoio e pelos colos de tia para os sobrinhos nessa jornada,

em especial à tia Nina por ajudar a cuidar do Theozinho e Matheuzinho quando eu viajava.

A meu esposo, amigo e companheiro, Carlos, que ao longo desses dezenove anos juntos sempre me incentivou e me encorajou em todos os desafios pelos quais já passei. A ele, que nunca duvidou um instante da minha capacidade de chegar onde cheguei, devo minha gratidão e minha admiração, pois reconheço o cuidado paterno com nossos filhos nesses últimos dois anos para que este trabalho fosse concluído. Muito, muito obrigada. Provavelmente um dos agradecimentos mais especiais deste trabalho seja a eles: Carlos, Matheus meu filho de 7 anos e Theo Henrique 2 anos e 2 meses que literalmente cursou comigo esse Mestrado. Fizeram-me enxergar que tudo é possível com amor e persistência, sendo minha base familiar. Também agradeço aos meus colegas de trabalho da Pediatria do HUMAP, que foram pacientes comigo e me ajudaram nessa reta final, sempre solícitos, a me ouvir quando eu precisei em especial à Enfª Camila e Enfª Margila pelo incentivo sempre. Sou grata ainda a Karina, GEP (HUMAP), Ana Maria, Marcos, Dra Yvone e Profa Vânia Hirakata pessoas especiais que me ajudaram muito nesse percurso pelo apoio incondicional para a realização deste projeto. Ao Enf. André e Lurdes também minha gratidão por acreditar em mim, no momento de inscrição no curso. À minha orientadora, uma das mulheres mais pacientes e compreensivas que já conheci Mônica Vinhas de Souza, obrigada! Ela talvez não saiba, mas o seu apoio, compreensão e orientação foram determinantes para a conclusão do curso. Sempre acolhedora, detentora de conhecimento e pontual em sua fala. Foi peça chave do meu trabalho e continuidade nesse percurso.

Meu muito obrigada! Para finalizar, agradeço a todos que, de certa forma, contribuíram para a minha chegada até aqui. Encerro aqui o primeiro de muitos capítulos nesta história, pois ela acabou de começar. Muito, muito obrigada!

“Quando não souberes para onde ir, olha para trás e saberás pelo menos de onde vens” (Provérbio africano).

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTI PED	Centro de Terapia Intensiva Pediátrica
CID-10	Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
DTN	Doença Tropical Negligenciada
EA	Evento Adverso
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
HB	Hemoglobina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HT	Hematócrito
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HUMAP	Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian
(L.)	<i>Leishmania</i>
LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-americana da Saúde
PCR	Proteína C reativa
RAM	Reação Adversa a Medicamento
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
SISREG	Sistema Nacional de Regulação
WHO	<i>World Health Organization</i> . Em português OMS.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Ciclo Biológico da Leishmania.....	17
FIGURA 2: Distribuição geográfica da LV no mundo	18
FIGURA 3: Flebotomíneo	19
FIGURA 4: Livros para registro de dispensação dos medicamentos para LV usados no HUMAP\UFMS.....	38
FIGURA 6 à 13: Correspondem a print's do Sistema de Controle de Farmácia Hospitalar.....	50
FIGURA 14: Tipo de moradia das crianças tratadas de LV no HUMAP-UFMS, 2014–2018.....	57
FIGURA 15: Dias de internação para tratamento de Leishmaniose Visceral, crianças tratadas no HUMAP/UFMS, 2014 – 2018.....	58
FIGURA 16: Presença de Doença Concomitante associada à LV no momento da internação de pacientes pediátricos no HUMAP-UFMS, 2014 – 2018.....	64
FIGURA 17: Utilização de antibioticoterapia durante internação hospitalar, HUMAP-UFMS, série histórica de 2014-2018.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Procedência de 58 pacientes pediátricos internados no HUMAP para tratamento da Leishmaniose Visceral, período de 2014 – 2018.....	58
Tabela 2: Características sócio demográficas de 58 crianças com Leishmaniose Visceral, no HUMAP\ UFMS, série histórica de 2014 –2018.....	59
Tabela 3: Condições clínicas na admissão das 58 Crianças com Leishmaniose Visceral (Tratadas no HUMAP - UFMS, 2014 – 2018).....	62
Tabela 4: Características hematológicas e bioquímicas das 58 Crianças com Leishmaniose Visceral, Tratadas no HUMAP- UFMS, 2014-2018.....	63
Tabela 5: Tratamento inicial de 58 crianças com Leishmaniose Visceral, no HUMAP/UFMS, série histórica de 2014-2018.....	65
Tabela 6: Característica medicamentosa e necessidade de troca de esquema terapêutico no tratamento de LV, no HUMAP/ UFMS, 2014-2018.....	66
Tabela 7: Frequência de RAM em pacientes pediátricos com Leishmaniose Visceral após terapêutica com Antimoniato de Meglumina, Anfotericina B lipossomal, Anfotericina B desoxicolato e Complexo Lipídico no HUMAP\ UFMS, série histórica de 2014 – 2018.....	68
Tabela 8: Utilização de Hemoderivados para Correção dos Distúrbios Hematológicos de 58 crianças com Leishmaniose Visceral que Fizeram Uso de: Antimoniato de meglumina, Anfotericina B lipossomal, complexo lipídico e Anfotericina B desoxicolato, no HUMAP, 2014 a 2018.....	69
Tabela 9: Característica dos pacientes pediátricos de acordo com o tratamento inicial para Leishmaniose Visceral no HUMAP. Comparativo entre os Grupos que usaram Anfotericina B Lipossomal e Antimoniato de Meglumina.	71

LISTA DE SÍMBOLOS

Sb ⁱⁱⁱ	Antimônio trivalente
Sb ^v	Antimônio pentavalente
mL	Mililitros
Cm	Centímetros
mg	Miligramas
mg/dL	Miligramas /decilitro
Mm	Milímetros

Resumo em português

INTRODUÇÃO: As leishmanioses são doenças infecto-parasitárias causadas por protozoários do gênero *Leishmania*. Estas são divididas em dois grupos: a leishmaniose tegumentar ou cutânea e a leishmaniose visceral, tipo mais grave, pois é fatal na ausência de tratamento. Há poucos relatos científicos sobre a utilização dos medicamentos Antimoniato de Meglumina e Anfotericina B Lipossomal em crianças no Brasil. **OBJETIVOS:** Criar uma ferramenta “on-line” para aprimorar a dispensação e gerenciamento dos medicamentos Antimoniato de Meglumina e Anfotericina B Lipossomal, utilizadas no tratamento da LV. Caracterizar o perfil de uso destes no tratamento da LV em crianças, incluindo RAMs. Descrever características sócio-demográficas e clínicas das crianças com LV internadas num hospital de referência. **MÉTODOS:** A ferramenta on-line foi construída em modelo do tipo ‘planilha’ pelo programa PHP (phpMyAdmin) e MySQL através de uma interface web. Um estudo retrospectivo dos casos pediátricos de 0 a 12 anos de idade com LV internados no HUMAP no período de 01/01/2014 a 31/12/2018, sendo coletados dados clínicos, laboratoriais e do tratamento destes. **RESULTADOS:** 58 pacientes com idade entre 4 meses a 10 anos, sendo 53,4% do sexo masculino internaram-se para tratar LV no período em questão. Destes 60,3% foram tratados com Antimoniato de Meglumina e 39,7% com Anfotericina B Lipossomal. O Antimoniato apresentou como RAM mais comum aumento de TGO e TGP (62,8%). Para a anfotericina B lipossomal foi hipopotassemia (27%). A apresentação clínica da LV teve como sintomas febre (100%), aumento do volume abdominal (89,7%), hepatomegalia (77,6%) e esplenomegalia (51,7%). Anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia foram muito frequentes. **CONCLUSÃO:** Foi possível desenvolver um Sistema “on-line” de gerenciamento de estoque e dispensação dos medicamentos usados no tratamento da LV disponíveis na Farmácia do HUMAP. O perfil sócio demográfico e os achados epidemiológicos das crianças com LV no MS se assemelham aos descritos na literatura.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral, Medicamentos Anfotericina B Lipossomal, Antimoniato de Meglumina, Sistema on-line medicamentos, RAM.

ABSTRACT

Leishmaniasis is an infectious disease caused by a protozoa from the genus *Leishmania*. They are classically divided into two groups: cutaneous leishmaniasis and visceral leishmaniasis (VL). The last one, in the absence of treatment, is fatal. VL is endemic in Brazil. The treatment options, in Brazil, are Meglumine Antimoniate and Liposomal Amphotericin, both drugs possess toxicity. There are very few reports about the treatment of children with VL in Brazil. Our primary objective in this study was to create an on-line tool to improve management of the medicines for VL and the drug dispensing process of them. We also intended to characterize the utilization of these medicines in children with VL, including the ADRs. Socio-demographic aspects of the children with VL were evaluated.

The online tool was built in a 'spreadsheet' model by the PHP program (phpMyAdmin) and MySQL through a web interface.

A pediatric case series (children from 0-12 y) with VL hospitalized at the university hospital/HUMAP from January/2014 to December/2018 were evaluated. The main findings were: 53.4% of the treated children had from 4 months to 10 years old; 60.3% were treated with Meglumine Antimoniate and 39.7% with Liposomal Amphotericin. ADRs were more frequent in the Meglumine Antimoniate group than in the Liposomal Amphotericin group.

In conclusion, it was possible to develop an on-line system for inventory management and dispensing of medications used for VL treatment. The socio-demographic profile and epidemiological findings of children with VL in our hospital reflects the social vulnerability of these population.

Key words: Visceral Leishmaniasis, Kalazar, Amphotericin B Liposomal, Meglumine Antimonate, Online management of medicines and ADR.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Leishmaniose Visceral: Histórico e Etiologia	16
2.2 Ciclo Biológico e Epidemiologia.....	17
2.3 Aspectos Clínicos e Alterações: Fisiológicas e Histopatológicas da LV.....	20
2.4 Tratamento.....	22
2.5 Leishmaniose Visceral em crianças.....	26
2.6 Reações Adversas a Medicamentos	27
2.7 Tecnologia de informação em Farmácia Hospitalar.....	32
2.8 Sistema de Informação e Planilhas informatizadas em Farmácia\Registro e armazenamento de dados.....	36
2.8.1 Planilhas e Sistema WEB.....	36
3 JUSTIFICATIVA	37
4 OBJETIVOS	41
4.1 Objetivo Primário	41
4.2 Objetivos Secundários.....	41
5. METODOLOGIA.....	42
5.1 Local do Estudo	42
5.2 Desenho do Estudo.....	42
5.3 Definição da população do estudo.....	43
5.4 Critérios de Inclusão.....	43
5.5 Critérios de Exclusão.....	44
5.6 Elaboração do Formulário de Coleta de Dados.....	44
5.7 Definição de variáveis.....	45
5.8 Gerenciamento do Banco de Dados	46
5.9 Tratamento Estatístico dos Dados.....	46
5.10 Aspectos Éticos do Estudo.....	47
6. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO.....	48
6.1 Descrição: Sistema “on-line” de controle de Farmácia Hospitalar dos medicamentos Antimoniato de Meglumina e Anfotericina B utilizados no tratamento da LV.....	48

6.2 Aplicabilidade	54
6.3 Inserção social.....	54
7. RESULTADOS (DO ESTUDO OBSERVACIONAL EM CRIANÇAS COM LV INTERNADAS NO HUMAP).....	56
8. DISCUSSÃO.....	72
9. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
10. REFERÊNCIAS.....	79
11. ANEXOS.....	97
11.1 Ficha de Notificação de Leishmaniose Visceral.....	97
11.2 Ficha de solicitação de Anfotericina B Lipossomal.....	98
11.3 Fluxograma dos medicamentos para tratamento da LV no HUMAP.....	100
11.3 Formulário de Coleta de Dados de revisão de prontuários.....	101
11.4 Termo de Consentimento Utilização de Dados.....	106
11.5 Termo de Compromisso para Utilização de Informações de Prontuários em Projeto de Pesquisa-HUMAP.....	107

1. INTRODUÇÃO

As leishmanioses consistem em doenças infecto-parasitárias causadas por protozoários do gênero *Leishmania* (Classe Kinetoplastida, Família Trypanosomatidae). Baseado nos principais sintomas clínicos, estas doenças podem ser classificadas, de forma geral, em: a leishmaniose tegumentar ou cutânea e a leishmaniose visceral, tipo mais grave da doença (CECÍLIO *et al.*, 2014). A visceral é mais preocupante em termos de saúde pública e sendo de notificação compulsória (ANEXO 1), uma vez que é uma doença fatal na ausência de tratamento (CDS\CPE, 2004).

A Leishmaniose Visceral (LV) é considerada pela Organização Mundial da Saúde uma das seis maiores endemias do planeta e atinge cerca de 500 mil novos casos humanos por ano. É também considerada uma Doença Tropical Negligenciada (DTN), designação dada a patologias associadas à pobreza e que se disseminam com mais facilidade nas partes mais quentes do planeta (ONU, 2017). De acordo com dados da 'Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas' (DNDi) os países mais afetados pela doença são: Bangladesh, Brasil, Índia, Etiópia, Quênia, Nepal e Sudão – mais de 90% dos casos novos (DNDi, 2018).

Nas Américas, a leishmaniose é uma parasitose endêmica e segundo um relatório da Revista Pan-Americana de Saúde Pública, afeta por ano mais de 60 mil pessoas no continente, número que vem crescendo. Nesta região, o Brasil é o país de maior endemia, com cerca de 97% dos casos do continente (PASTORINO *et al.*, 2002).

Desde a década de 80, o Oeste do Estado do Mato Grosso do Sul (região de Corumbá) é considerado área endêmica para LV, sendo que em 1995, houve expansão desta para municípios adjacentes (Bodoquena, Miranda, Aquidauana). Dados do Boletim anual do Centro de Informações Estratégicas e Resposta em Vigilância em Saúde de MS (CIEVS\MS, 2015) mostram que os casos de LV em Campo Grande vêm aumentando.

De acordo com o Ministério da Saúde a LV é uma doença sistêmica, caracterizada por febre de longa duração, perda de peso, astenia e anemia, dentre outras manifestações. Quando não tratada, pode evoluir para óbito, com uma taxa de mortalidade de 90%, sendo crianças e idosos mais susceptíveis (BRASIL, 2016).

As medidas de prevenção da leishmaniose, como o controle do flebótomo, não têm sido efetivas. O tratamento medicamentoso é necessário naqueles com a doença, contudo, o número de fármacos disponíveis é limitado e nenhum deles apresenta um resultado 100% satisfatório. Alguns necessitam ser administrados em por via parenteral, e possuem efeitos adversos relevantes: hepatotóxicos, nefrotóxicos e cardiotoxicos. (ALVING C.R. 1983 & ALVAR et al., 2006). Como resultado desses efeitos adversos graves pode ocorrer uma má adesão ao tratamento, o que compromete a efetividade da terapia (SUNDAR et al., 2004).

No Brasil os medicamentos para o tratamento da LV são os antimoniais 20mg de SbV/kg/dia por 30 dias. Para tratamento de pacientes graves e com intolerância ou resistência aos antimoniais a Anfotericina B (Lipossomal e\ou Complexo Lipídico) é a opção recomendada obtida através de solicitação em Ficha específica ao Ministério da Saúde (ANEXO 2). A escolha por cada um deles considerara a faixa etária, gravidez, comorbidades, gravidade e o perfil de toxicidade das drogas. A Anfotericina B Lipossomal é considerada um medicamento de alto custo.

Já há estudos sobre a LV na infância na literatura nacional (OLIVEIRA A. L. L 2006; GONTIJO et al 2004), mas são em pequeno número e a maioria restringe-se a relatos de características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, com poucas informações referentes ao tratamento e aos efeitos adversos deste, nesta população.

O Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) foi inaugurado em 13 de maio de 1971, na cidade de Campo Grande, com o objetivo de oferecer suporte ao curso de Medicina da então Universidade Estadual de Mato Grosso (UEMT). Por falta de recursos, o Hospital foi fechado logo em seguida, sendo reaberto no dia 03 de abril de 1975.

Este ocupa uma área de 35.350m², sendo 28.300m² de área construída que engloba Ambulatórios de Especialidades, Centro Cirúrgico, Centro Obstétrico, CTIs Adulto e Pediátrico, UTI Neonatal, além de Unidade Coronariana (UCO), Pronto Atendimento Médico (PAM), Diagnóstico por Imagem, Serviço de Radiologia, Banco de Leite Materno, Hemodiálise e conta com residência médica em 20 especialidades. O Hospital conta hoje com 232 leitos.

O HUMAP-UFMS é referência estadual em doenças infecto contagiosas e procedimentos de alta complexidade no tratamento de pacientes com HIV, terapia renal, diagnose, cirurgia cardiovascular, hemodiálise e neurologia, além de gestação de alto risco, urologia, tratamento com tomografia e litotripsia ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS). Dentre as doenças para as quais o HUMAP é referência no estado do MS (para adultos e crianças) está a Leishmaniose Visceral.

Os objetivos deste trabalho são descrever o tratamento de crianças com LV internadas em um hospital universitário de referência, detalhando-se as condições clínicas iniciais dos pacientes no momento da admissão, os medicamentos indicadas para o tratamento, a troca de terapia medicamentosa quando necessária, a ocorrência dos principais efeitos adversos, a duração dos esquemas terapêuticos, as medidas de suporte empregadas (antibióticos, concentrado de hemácias e de plaquetas, necessidade de cuidados intensivos), esperando assim, colaborar na ampliação do conhecimento sobre o tratamento dos pacientes pediátricos com esta doença.

Como proposta de produto institucional o desenvolvimento de sistema “on-line” de controle de estoque, tratamento e dispensação dos medicamentos Antimoniato de Meglumina e Anfotericina B, utilizados no tratamento da LV pela farmácia HUMAP e no acompanhamento/registro das reações adversas causadas por estes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LEISHMANIOSE VISCERAL: HISTÓRICO E ETIOLOGIA

A leishmaniose visceral ou calazar é uma infecção sistêmica causada por um protozoário do gênero *Leishmania*. O nome *Kala-azar* (doença negra) se originou na Índia, onde os pacientes apresentam pigmentação escura da pele. No Brasil, o principal vetor é o *Lutzomyia longipalpis*, conhecido vulgarmente como mosquito palha, sendo o cão doméstico o reservatório mais importante e o homem, o hospedeiro final (BRASIL, Ministério da Saúde, 1999).

A Leishmaniose Visceral foi descrita no século XVIII na Grécia e Índia. Em 1903, Laveran e Mesnil descreveram o parasito, quase que ao mesmo tempo, em material fornecido por Leishman e Donovan. Em 1908, na Tunísia, Nicolle aponta o cão como reservatório e na Índia em 1915 Mackie aponta o flebótomo como vetor (ALENCAR, 1956).

No Brasil, o primeiro registro de calazar foi 1913, um caso proveniente, provavelmente, do Mato Grosso e diagnosticado por Migone no Paraguai (BRASIL, Ministério da Saúde, 1999). Em 1913, Gaspar Viana descobre o uso do tártaro emético para tratamento da leishmaniose tegumentar. Em 1923, o médico pernambucano Armando Tavares, em relato verbal à Sociedade de Medicina de Pernambuco, comunicou o primeiro caso de leishmaniose visceral em Pernambuco (PEREIRA, 1985). Evandro Chagas, em 1936 aponta o *Lutzomyia longipalpis* como vetor (ALENCAR, 1982), sendo documentado o primeiro caso em pessoa viva à época do diagnóstico e ainda o reconhecimento de Castro e Ferreira do cão como reservatório em 1937. A partir da década de 50, com os trabalhos de Deane no Ceará, a doença passa a ser reconhecida em todo território nacional (MACHADO, 1987).

Muito se têm estudado quanto à fauna flebotomínea e os reservatórios animais, mas a despeito do número crescente de casos, mundialmente, existem poucos estudos envolvendo pacientes pediátricos e em especial, no Brasil (BRUSTOLONI et al, 2006).

2.2 CICLO BIOLÓGICO E EPIDEMIOLOGIA

O ciclo biológico da *Leishmania* é heteroxeno, envolvendo um hospedeiro invertebrado e um vertebrado (Figura 1). Os hospedeiros invertebrados são flebotomíneos hematófagos do gênero *Lutzomyia* (ROBERTS; JANOVY, 2000). A leishmaniose é transmitida pela picada de flebotomíneos infectados. Além de um vetor invertebrado, o parasito necessita de um hospedeiro vertebrado que atua como reservatório. Dentre esses, temos uma ampla variedade de roedores, canídeos, marsupiais, além dos humanos. Geralmente o homem participa do ciclo de transmissão como um hospedeiro acidental, quando entra em ambientes de alta transmissão, onde a doença se mantém em função dos reservatórios naturais.

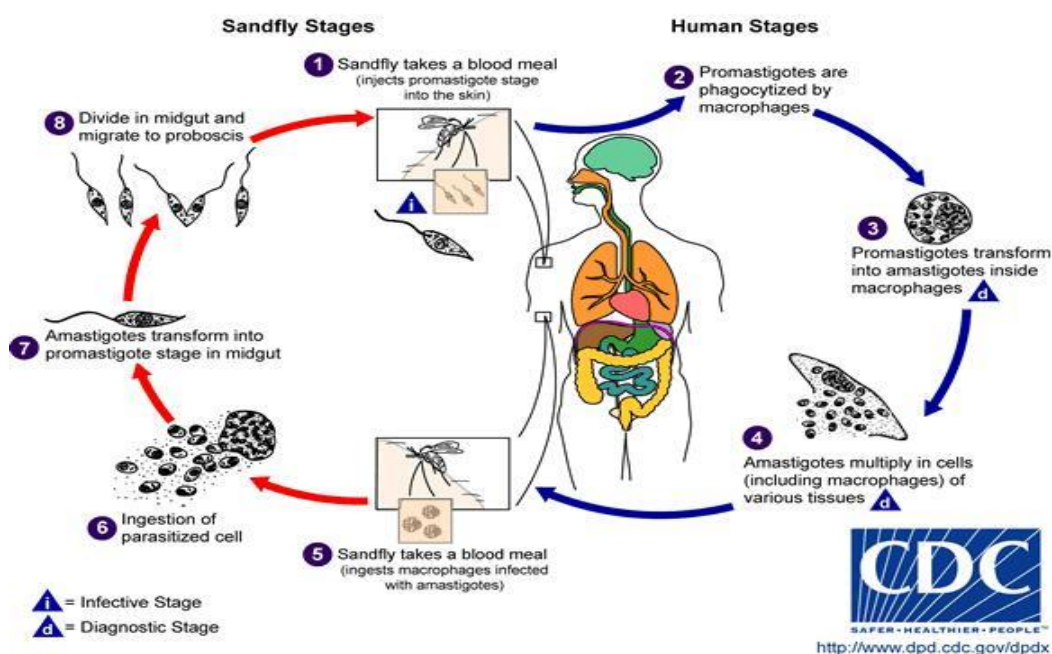


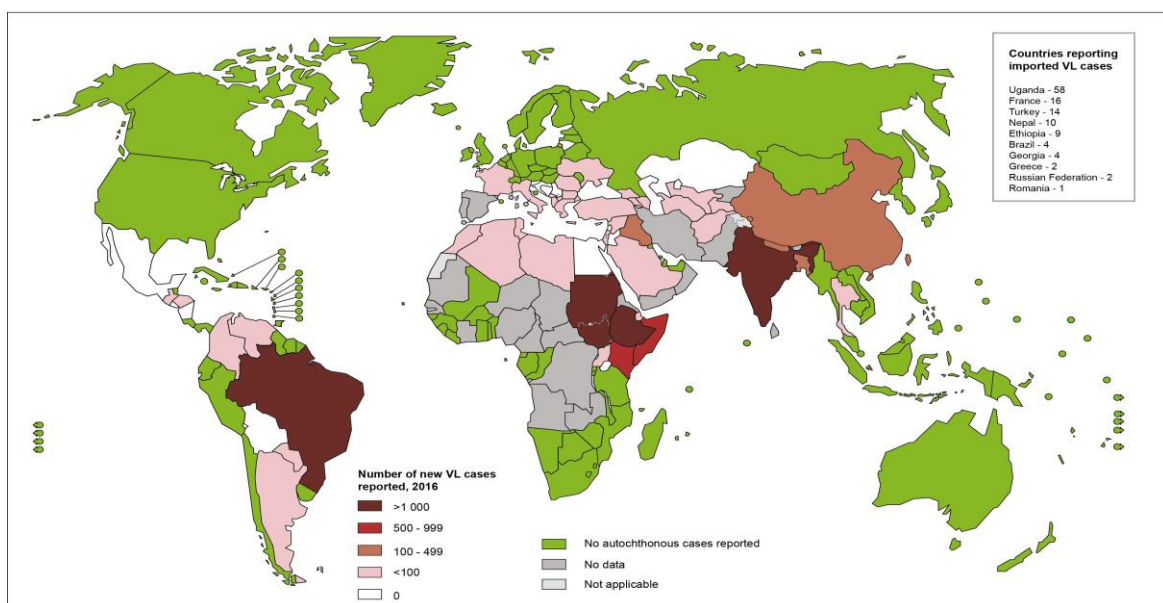
Figura 1 – Ciclo Biológico de *Leishmania*.

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention/CDC

É uma parasitose endêmica das Américas que está entre as 7 endemias de prioridade da Organização Mundial de Saúde, por atingir cerca de 500 mil novos casos humanos por ano. A OMS estabeleceu como meta para 2030 acabar com as epidemias de doenças negligenciadas. Além disso, a Declaração de Londres sobre Doenças Tropicais Negligenciadas, de 2012, estabeleceu planos de ação para controlar, eliminar ou erradicar 10 dessas doenças até 2020. Porém ainda há muito a se fazer, para que isso seja alcançado (FAPESP, 2019).

A Leishmaniose Visceral tem ampla distribuição e pode ser encontrada na Ásia, na Europa, no Oriente Médio, na África e nas Américas (Figura 2), sendo que cerca de noventa por cento dos casos estão concentrados na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil (ALVAR *et al.*, 2012; BRASIL, 2014). Esta foi incluída pela OMS entre as sete doenças infecto-parasitárias de maior importância no Brasil e na América Latina.

Status of endemicity of visceral leishmaniasis worldwide, 2016



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2016. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Figura 2 – Distribuição geográfica da LV no mundo.

Fonte: WHO (a), 2016.

Nas Américas, a leishmaniose visceral é causada por *Leishmania chagasi*, um protozoário intracelular obrigatório, já foi descrita em pelo menos 12 países na América Latina. Sendo que o Brasil é um dos quatro países no mundo que somados concentram 90% dos casos.

Ocorre pela picada de insetos vetores (Figura 3), os flebotomíneos, popularmente chamados de “mosquito palha” ou “cangalhinha”. Eles são pequenos, de cor clara e pousam de asas abertas. O mosquito se contamina com o sangue de

peças e animais doentes e transmite o parasito a peças e animais sadios (FIOCRUZ, 2014).



Figura 3: Flebotomíneo

Fonte: https://phil.cdc.gov/details_linked.aspx?pid=10277

Na década de 80, a região Nordeste registrava cerca de 90% dos casos brasileiros, sendo à época de caráter eminentemente rural, mas esta vem progressivamente se estendendo para áreas urbanas de médio e grande porte, ou seja, é uma endemia em franca expansão geográfica. Atualmente, se encontra em todo o território nacional, alcançando as periferias dos grandes centros urbanos nas regiões Sudeste e Centro-Oeste incluindo-se o Mato Grosso do Sul (BRASIL, 2014).

De acordo com o Ministério da Saúde atualmente a LV está presente em 22 unidades federadas. Os dados epidemiológicos mais recentes revelam ainda a já mencionada ‘urbanização’ da LV, destacando-se surtos ocorridos no Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Santarém (PA), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luís (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA) e, mais recentemente, epidemias ocorridas nos municípios de Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS) e Palmas (TO) (BRASIL, 2011).

A rápida e extensa expansão da LV pode ser explicada, em parte, pelas mudanças ambientais e pelas migrações intensas, acentuadas por determinantes como ocupação desordenada e condições precárias de vida, além da coinfeção com

o HIV, a presença significativa do reservatório e do vetor e as altas densidades populacionais com baixa ou nenhuma imunidade à infecção (BRASIL, 2016; GONTIJO & MELO, 2004).

A LV é endêmica no Estado de Mato Grosso do Sul, com predomínio nas regiões próximas dos rios Paraguai e Paraná, acometendo o Pantanal Sul-mato-grossense (Corumbá, Bodoquena, Miranda, Jardim, Bonito, Aquidauana) e Três Lagoas, na divisa com o Estado de São Paulo. Oliveira e colaboradores (2006b) identificaram a partir do ano 2000, um processo de expansão rápida desta endemia no Estado, com um aumento expressivo no número de casos em 2002, atingindo ainda a capital Campo Grande.

De acordo com dados do DATASUS (2018) do Sistema de Informação de Agravos de Notificação no período de 2010 a 2015 houve 1.356 casos confirmados de LV no Mato Grosso do Sul, sendo a faixa etária mais acometida a de 40-59 anos, seguida das de 20-39 anos, de 1-4 anos e menores de 1 ano. Observou-se ainda, maior prevalência no sexo masculino e mais de 94% dos casos confirmados sendo na área urbana. O Mato Grosso do Sul é considerado como área moderada de transmissão de casos.

Em 2006 Brustoloni et al estudaram o diagnóstico e o tratamento da LV em crianças internadas no Mato Grosso do Sul evidenciando uma doença de evolução rápida, com velocidade de instalação e intensidade maiores do que as comumente encontradas na doença clássica (em adultos).

2.3 ASPECTOS CLÍNICOS E ALTERAÇÕES: FISIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS DA LV

O período de incubação da doença está pobremente definido variando de semanas a anos (MARZOCHI, 1994). Na maioria das vezes, varia de 10 dias a 34 meses, mais frequentemente de 3 a 8 meses (ALVES, 1996).

O início dos sintomas é geralmente insidioso, porém em algumas ocasiões é abrupto, simulando outras infecções agudas (PEARSON, 1996). Estudos em vários países da África, na Itália e no Brasil indicam que só a minoria (20%) dos casos infectados com (*L.*) evoluem para a forma clássica da doença. A maioria dos casos é

de infecção assintomática ou que desenvolvem sintomas moderados ou transitórios (BADARÓ, 1986).

O primeiro sintoma da visceralização é uma febre baixa recorrente, frequentemente, com dois ou três picos diários que persistem com remissões durante todo o curso da infecção da doença. A febre é o sintoma mais notável devido a sua característica irregular ou remitente. A segunda manifestação, em importância, no desenvolvimento do quadro é a esplenomegalia, que costuma ser maior que a hepatomegalia. Há, ainda, na maioria dos casos, micropoliadenia (aumento generalizado dos linfonodos), além de uma série de eventos que se iniciam à medida que os órgãos são acometidos, desencadeando alterações de ordem fisiológica e histopatológica, as quais se agravam com o decorrer da doença (REY, 2011).

A forma aguda da doença caracteriza-se por febre alta, tosse, diarreia, hepatoesplenomegalia e alterações hematológicas discretas. O quadro clássico consiste de febre e hepatoesplenomegalia, com aumento importante do baço como já mencionado acima.

Observa-se com frequência perda de peso, dor e distensão abdominal. Icterícia e envolvimento renal com proteinúria e hematúria têm sido descritos. Linfadenomegalia generalizada é mais comum na África e a mudança da coloração da pele é mais frequente na Índia, não tendo sido descrita no Brasil (ALVES, 1996). Na fase mais tardia da doença os pacientes podem desenvolver edema e ascite, secundárias a hipoalbuminemia (PEARSON, 1996).

Em um estudo realizado em 2006b Oliveira e colaboradores observaram que a febre era presente em quase todos os pacientes com LV. Assim, febre associada com hepatoesplenomegalia, em pacientes oriundos de área endêmica ou epidêmica deve levar à suspeita de Leishmaniose Visceral. De um modo geral, os principais órgãos acometidos pela LV são: baço, fígado, órgãos hemocitopoéticos em geral, pulmões e rins.

Em relação às alterações hematológicas merecem destaque a leucopenia e a trombocitopenia (NEVES, 2012). Quanto às alterações pulmonares, a principal é a tosse, que ocorre entre 72% e 81% dos pacientes, sendo decorrente da presença de material antigênico de *Leishmania* nos septos alveolares. Já nos rins, a principal manifestação deve-se à presença de imunocomplexos circulantes, os quais podem levar a glomerulonefrite proliferativa e nefrite intersticial (COSTA *et al.*, 2010).

Em pacientes não tratados, a doença progride e pode atingir uma mortalidade de cerca de 90%. A evolução pode ser rápida, levando o paciente à caquexia e à morte dentro de algumas semanas ou alguns meses, ou pode assumir caráter crônico. A doença crônica é marcada pelo progressivo emagrecimento e enfraquecimento geral, com aumento da suscetibilidade às infecções secundárias. Embora as alterações provocadas pelo parasito possam, por si só, determinar a morte dos pacientes, frequentemente, ela é atribuída a infecções secundárias (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

2.4 Tratamento

O tratamento da LV consiste no uso de medicamentos específicos anti-*Leishmania* associadas com o tratamento precoce de infecções concomitantes, anemia, hipovolemia, terapêutica específica e medidas adicionais, como hidratação, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional. Recomenda-se a realização de exames laboratoriais e eletrocardiográficos durante o período de tratamento para acompanhar não apenas a evolução da doença, mas também para identificar possível toxicidade medicamentosa (BRASIL, 2014). Acompanhamento nutricional com dieta hiperproteica também é recomendado para estes pacientes.

O tratamento medicamentoso para LV recomendado pelo Ministério da Saúde envolve o antimoniato de N-metil Glucamina (Antimoniato de Meglumina) como primeira escolha. Mas há situações específicas nas quais se usa a Anfotericina B, preferencialmente em sua forma lipossomal (BRASIL, 2014).

O antimônio é conhecido desde a antiguidade pelos egípcios (MINODIER *et al* 1999), e seus derivados pentavalentes (Sb^V) são utilizados com sucesso no tratamento da doença há mais de 50 anos em todo o mundo, devido à sua eficácia comprovada e custo baixo (CROFT S.L 2013). No Brasil, o antimoniato-N-metil glucamina é distribuído pelo Ministério da Saúde em ampolas de 5 ml, contendo 405mg de $Sb+5$. Recomenda-se o tratamento da LV em doses de 20 mg/kg/dia (Sb^V) até um máximo de 850 mg por 4 semanas, de acordo com o Comitê de Especialistas da OMS (OMS, 1982), através da via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM), por no mínimo 20 e no máximo 40 dias. Utilizando-se o limite máximo de 3 ampolas/dia do produto (BRASIL, 2006). Sua ação leishmanicida determina a eliminação das formas

amastigotas no parasita. A taxa de cura com antimoniais para LV variam de acordo com a região do mundo.

O antimônio é uma droga de eliminação renal rápida. A maior parte (80%) é excretada pelos rins em 6 horas, com meia vida de duas horas. Após essa fase, o antimônio residual concentrado nos tecidos sofre uma eliminação lenta, com meia vida de até 76 horas. A partir do 12º dia de administração, os níveis teciduais atingem o pico, causando assim efeitos tóxicos conhecidos, principalmente sobre o aparelho cardiovascular (BADARÓ R. 2002).

A anfotericina B, além da ação antifúngica, é o medicamento leishmanicida mais potente disponível comercialmente, com ação nas formas promastigotas e amastigotas. Sua eliminação se faz parcialmente por via biliar (20%-30%) e em menor quantidade por via renal (5% eliminados nas primeiras 24 horas e 40% nos 7 dias seguintes TAVARES, 1996).

No Brasil, desde 2016, a anfotericina B deoxicolato, deixou de ser indicada pelo Ministério da Saúde para o tratamento da LV, devido à sua elevada toxicidade (BRASIL, 2016). A necessidade de opções de tratamento menos tóxicas, levou ao desenvolvimento de formas lipídicas de anfotericina B: a Anfotericina B Lipossomal, a Anfotericina B dispersão coloidal e a Anfotericina B complexo lipídico. Isso proporciona uma baixa captação destas formulações pelos rins, tornando-as menos tóxicas do que a apresentação convencional (DAVIDSON RN 1998; CROFT et al 1991, MURRAY HW et al 2005). Estas são, no entanto, mais caras, fator que limita seu uso em países em desenvolvimento (GUERIN et al 2002; MURRAY HW 2001, LIMA; PORTO, 2007).

As formulações lipídicas de anfotericina B propiciam ainda tratamentos mais curtos. Como permitem o uso diário de doses mais altas e regimes de duração tão curtos quanto 5 a 10 dias são eficazes, conforme alguns autores, desde que as doses totais sejam obtidas (MURRAY, H.W 2000). A Anfotericina B é administrada por via intravenosa diariamente, processo que demanda a hospitalização do paciente na maioria das vezes (CROFT, 2003)— no caso específico do HUMAP por protocolo todos os pacientes pediátricos que utilizarão este medicamento ficam internados. O efeito adverso mais importante ainda é a nefrotoxicidade (DOUGLAS et al 1969 & JOLI et al 1992). Esses medicamentos têm sido utilizados como primeira opção terapêutica em alguns países do sul da Europa (MURRAY, 2005; GRADONI L. et al, 2004),

inclusive em pacientes pediátricos (MINODIER P. 2005; KAFETZIS D.A et al, 2005). A Anfotericina Lipossomal é a mais testada das formas lipídicas e a única aprovada pelo Food and Drug Administration/FDA (MURRAY, 2004) para tratamento da LV, sendo também a mais cara (DESJEUX, 2005).

O preço dos medicamentos para o tratamento da LV no Brasil varia, entre outros fatores devido ao fato de que sobre o preço do fabricante, incide uma alíquota de ICMS que é variável conforme os diferentes estados da federação, causando assim uma variação no preço final destes (e de outros) medicamentos. Para o MS o medicamento ampola de Antimoniato de Meglumina (Glucantime®300mg/ml) tem o Preço do Fabricante: R\$ 5,57 com a alíquota de (17%) no MS o Preço Final fica R\$ 6,70. Já o frasco ampola de Anfotericina Lipossomal (Ambisome® 50mg) tem o Preço do Fabricante: R\$ 1.462,00 com a alíquota de (17%) no MS o Preço Final fica R\$ 1.770,00 e o medicamento Complexo Lipídico de Anfotericina B (Abelcet® 5mg/ml) tem o Preço do Fabricante: R\$ 2.253,00 com a alíquota de (17%) no MS o Preço Final fica em torno de R\$ 2.714,00 (ANVISA, 2018).

As doses recomendadas de Anfotericina B Lipossomal pelo Ministério da Saúde são 3mg/kg/dia, durante sete dias ou 4mg/kg/dia, durante cinco dias, totalizando doses de 20-21mg/kg (BRASIL, 2006b). As doses mínimas totais necessárias para atingir 95% de taxas de cura variam de acordo com a região geográfica: 6m/kg, 14mg/kg e 21 mg/kg na Índia, Quênia e Brasil, respectivamente (DESJEUX, 2005, DI MARTINI et al 1997; OLLIARO et al 2005; DAVIDSON et al 1994; KAFETZIS et al 2005).

É recomendado que o tratamento seja acompanhado por 3 meses consecutivos após a cura, seguido de 1 vez ao ano durante 5 anos, pois, nesse período pode ocorrer a reativação da doença. O tratamento das leishmanioses deve curar o paciente, reduzir o risco de recaída e minimizar a possibilidade de surgimento de cepas resistentes aos medicamentos (PAHO, 2013).

Desde 2001, no Brasil, a capacitação de pessoal técnico e de profissionais de saúde para a realização de diagnóstico precoce e de tratamento adequado dos casos de LV têm sido objetivos do MS. Para que haja novos avanços em termos de tratamento no nosso país estabeleceram-se critérios para a identificação de doentes graves, que requerem o uso de medicamentos como a Anfotericina B sendo a primeira

opção terapêutica, e o fornecimento pelo Ministério da Saúde da Anfotericina B Lipossomal nestas situações específicas (BRASIL, 2005).

O Ministério da Saúde Brasileiro traz a lista de indicações para utilização da Anfotericina B Lipossomal onde inclui pacientes que atendam a, pelo menos, um dos critérios abaixo:

- Idade menor que 1 ano;
- Idade maior que 50 anos;
- Escore de gravidade: clínico >4 ou clínico-laboratorial >6;
- Insuficiência renal;
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência cardíaca;
- Intervalo QT corrigido maior que 450ms;
- Uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT;
- Hipersensibilidade ao antimonial pentavalente ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV;
- Falha terapêutica ao antimonial pentavalente ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV;
- Infecção pelo HIV;
- Comorbidades outras que comprometem a imunidade;
- Uso de medicação imunossupressora;
- Gestantes (BRASIL, 2017).

Mas os medicamentos à base de antimônio continuam sendo as drogas de escolha para o tratamento desta patologia na maioria dos países, com exceção de Bihar, na Índia, onde a resistência a estes compostos atingiu o alarmante nível de 60% (SUNDAR et al., 2006).

Embora contribuam com 11% da incidência de enfermidades no mundo, as chamadas doenças negligenciadas são alvo de uma pequena fração de medicamentos que são desenvolvidos todos os anos. Entre janeiro de 2012 e setembro de 2018, 256 novos fármacos chegaram ao mercado, mas apenas oito, ou 3,1%, tinham como alvo doenças negligenciadas (DNDi, 2018; LANCET, 2019; FAPESP, 2019). Pouco se observa quanto a iniciativas que estimulem a indústria farmacêutica a desenvolver novos medicamentos para esta e outras doenças negligenciadas.

Em relação ao tratamento da LV no HUMAP\UFMS as crianças são internadas pela faixa etária de (0 a 12 anos) e são admitidas via Pronto Socorro Pediátrico. São encaminhadas dependendo do quadro de saúde para o CTI PED ou Enfermaria Pediátrica para investigação de LV ou já com o diagnóstico prévio onde inicia o tratamento de LV, com o direito de permanecer por 24h com acompanhante. O processo de acolhimento, admissão de enfermagem, identificação de leito, orientações de rotina ao acompanhante, comunicação ao setor de nutrição, farmácia, admissão pela equipe médica e coleta e agendamento de exames necessários de acordo com fluxo em anexo (ANEXO 3) são rotinas dos colaboradores do setor.

2.5 Leishmaniose Visceral em crianças

Na Índia e na África, a leishmaniose visceral afeta de forma semelhante adultos e crianças, enquanto que na América do Sul e no Mediterrâneo atinge proporcionalmente mais crianças (MINODIER, 2005). No Brasil, a leishmaniose visceral é mais frequente em crianças com idade entre zero e nove anos (BRASIL, Ministério da Saúde, 1999). Crianças menores de cinco anos, do sexo masculino, portadoras de desnutrição e a concomitância com outras infecções são a maior parte daqueles com LV na infância (BADARÓ, 1988; PEREIRA, *et al* 1994; ARIAS, 1996; MURRAY, 2000). De acordo com Costa (1990) o sexo masculino é mais afetado, provavelmente, em virtude da maior área corporal exposta (não usam camisa no dia-a-dia), mas talvez exista algum fator genético ligado ao sexo.

A desnutrição é um fator de risco para a doença. O risco relativo de desenvolvimento da doença é 8,7 vezes maior em uma criança com desnutrição moderada e grave comparada a uma criança, da mesma comunidade, não desnutrida (BADARÓ, 1988). Ainda de acordo com o autor, a imunidade, duradoura, aumenta com a idade. A relação doença/sorologia positiva indicou uma associação entre idade inferior a cinco anos e maior incidência da doença versus idade maior de cinco anos e maior prevalência da infecção.

Qualquer condição que diminua a imunidade celular torna a leishmaniose visceral mais provável, atípica e mais resistente ao tratamento. A epidemia de SIDA tem tornado este fenômeno mais aparente (PEARSON, 1996). As variáveis que controlam o desenvolvimento da doença clínica após infecção ainda não foram

totalmente elucidadas. Embora a baixa idade, a falta de imunidade previamente documentada e a anemia estejam associadas com o desenvolvimento do calazar, estudos adicionais pesquisando fatores ecológicos, genéticos, vetores e reservatórios são necessários (EVANS, et al 1992).

Costa e colaboradores (2007) descreveram que pessoas com idade inferior a 1 ano e superior a 40 anos, com dispneia, icterícia, reação neutrofílica, plaquetopenia, infecções, sangramentos, HIV/aids, sepse e hemotransfusões apresentavam maior chance de óbito por LV.

Em 2006 Brustoloni e colaboradores estudaram o diagnóstico e o tratamento da LV em crianças internadas no MS tendo observado evolução rápida com velocidade de instalação e gravidade maiores do que as comumente encontradas na doença clássica. Em estudo realizado no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), os principais fatores de risco para o óbito foram: idade inferior a um ano, associação com infecção bacteriana, principalmente do trato respiratório, retardo no diagnóstico e presença de icterícia (ALVES, 1996).

Em estudo semelhante Elnour (2001) implica como fatores de mau prognóstico a baixa idade, perda de peso, anemia severa, trombocitopenia e coagulopatia. No Sudão, um estudo realizado em adultos e crianças com calazar identificou os seguintes fatores associados ao óbito: idade dos pacientes (menores de cinco anos e maiores de 45 anos), duração longa da doença (maior ou igual a cinco meses), nível de hemoglobina marcadamente baixo (menor que 6g/dl), subnutrição importante, baço grande (maior que dez cm), alta densidade parasitária e vômitos pelo menos uma vez durante o tratamento. Hemorragia e diarreia não estiveram associadas com o desfecho letal.

2.6 Reações adversas a medicamentos (RAM)

Para a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2002), a expressão evento adverso (EA) ou reação adversa a medicamento (RAM) é definida como “qualquer efeito inesperado ou indesejável que ocorra com um paciente que tenha recebido um produto farmacêutico e que não necessariamente tenha relação causal estabelecida com este tratamento”. Acrescenta que, “ainda que sejam respeitados os critérios de segurança, pode-se deparar com uma reação adversa ao medicamento, definida

como “reação nociva e não-intencional (...), que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas”.

No Brasil a vigilância de RAM relacionados ao uso dos produtos que estão sob a vigilância sanitária, tem como objetivo central a detecção precoce de problemas relacionados a esse uso para desencadear as medidas pertinentes para que o risco de dano seja interrompido ou minimizado.

No Brasil a notificação de reações adversas no Sistema de Saúde Brasileiro/SUS é feita de forma espontânea, pelo profissional de saúde no Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA), um sistema informatizado na plataforma WEB (internet), em âmbito de atuação municipal, estadual, distrital ou federal, previsto pela Portaria do Ministério da Saúde de nº 1.660, de 22 de Julho de 2009 (BRASIL, 2014a). Em 2007, na XXII Reunião de Ministros da Saúde do Mercado Comum do Cone Sul (Mercosul) houve o primeiro movimento oficial do bloco de apoio à primeira meta da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente: “una atención limpia, es una atención más segura” (MERCOSUR, 2007).

Nos Hospitais da Rede EBSEH as notificações dos eventos adversos são realizadas no Sistema de Vigilância em Saúde e Gestão de Riscos Assistenciais Hospitalares - VIGIHOSP um software criado com o objetivo de agilizar a ciência e a solução de problemas ocorridos nos hospitais da Rede, facilitando o processo decisório em ações para melhoria na qualidade dos serviços prestados aos pacientes. Visando a maior adesão dos profissionais que atuam nos hospitais é concebida a ideia de uma interface para notificação anônima de incidente (EBSEH, 2018).

Essa ferramenta fica disponível na intranet da rede HUMAP e está inserida no banco de memória do Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) do HUMAP que encaminha a notificação à FARMÁCIA/HUMAP. Nesta o farmacêutico responsável faz a notificação no NOTIVISA, acompanha e frequentemente investiga os casos. Não há no HUMAP/UFMS comissão específica de análise de reações adversas a medicamentos.

Conceitualmente, um sistema de informações em saúde pode ser entendido como um instrumento para adquirir, organizar e analisar dados necessários à definição de problemas e riscos para a saúde. Com base nestes itens que os sistemas

de notificação podem contribuir para avaliar a eficácia e a eficiência dos serviços de saúde para a população, além de contribuir para a produção de conhecimento a cerca da saúde, (BRANCO, 1996), como por exemplo, das reações adversas a medicamentos, que devem ser monitoradas pela Vigilância em Saúde.

Informações sobre reações adversas raras, toxicidade crônica, uso em grupos especiais ou interações medicamentosas encontram-se frequentemente incompletas ou indisponíveis (OMS, 2005). Esses dados demonstram a necessidade dos estudos pós-comercialização e a importância da farmacovigilância na monitorização do perfil de segurança dos medicamentos na prática clínica, já que alguns efeitos adversos sérios e raros só são descobertos após vários anos de utilização do produto (ZAKARIJA, 2004).

Relacionado à RAM possíveis com o uso dos medicamentos para LV a literatura traz que os antimoniais pentavalentes: estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina têm como efeitos adversos predominantes mialgia, arritmia cardíaca e hepatite (BOECHAT; PINHEIRO, 2014). No Brasil, o antimonial utilizado é o Glucantime® que tem como um dos principais efeitos colaterais a hepatotoxicidade (BERMAN, 1996; BADARÓ, 1998) e pode contribuir para a falência hepática nos pacientes com LV.

Segundo Herwaldt (1999) embora eficazes, os antimoniais apresentam efeitos tóxicos inconvenientes, quase sempre reversíveis. As principais reações conhecidas descritas (febre, calafrios, mialgia, artralgia, tosse, erupções e cefaléia) são sinais de intolerância, geralmente independente da dose e de início precoce, indicativo de hipersensibilidade e, embora seja incômodo, geralmente não justifica a descontinuação da terapia. Sinais de intoxicação (toxicidade cardíaca, hepática, renal e hematológica) ocorrem muitas vezes na terceira semana de tratamento (MASMOUDI et al, 2005). O mecanismo de ação ainda não é bem definido e a resistência de diversas espécies de *Leishmania* aos derivados antimoniais têm aumentado significativamente nos últimos anos (LIMA; PORTO, 2007; SANTOS et al., 2011b).

A relativa previsibilidade da ocorrência de reações adversas durante o tratamento com Antimoniais Pentavalentes e Anfotericina B como febre, cefaleia, vômitos, hipocalcemia, pancreatite, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, pode contribuir

para o aumento de sub-notificação, dificultando conseqüentemente a precocidade na avaliação da frequência e gravidade destes eventos, assim como a sua inclusão como possível fator de agravo a ser considerado na evolução dos pacientes com LV sob internação hospitalar (ALVARENGA, 2010).

A monitorização dos pacientes em tratamento de LV com os antimoniais são de suma importância. O tratamento deve ser interrompido se o paciente desenvolver arritmia significativa, espaço QTc > 0,50 segundos ou segmento ST côncavo (Herwaldt, 1992), já que estas duas últimas alterações podem preceder o aparecimento de distúrbios de ritmo às vezes mortais (CHULAY et al 1985 e ORTEGA-CARNICER 1997).

Hepatite ou pancreatite clínica são raras, mas elevações pequenas ou moderadas de enzimas hepáticas e pancreáticas, geralmente transitórias e reversíveis, podem ocorrer (DAVIDSON R.N 1998). O risco de hepatite fulminante, no entanto, justifica a diminuição das doses ou a suspensão do tratamento quando as transaminases atingem níveis superiores a 5 vezes o normal (RAPP, 2000).

A pancreatite clínica é pouco descrita, provavelmente por ser pouco reconhecida (MATTOS M.S 2000). Náuseas, vômitos e dor abdominal, sintomas mal definidos há muito atribuídos ao antimônio, poderiam traduzir casos de pancreatite não reconhecida (GASSER et al 1994); alguns autores, no entanto, não detectaram elevação de enzimas pancreáticas associadas a esses episódios (MASMOUDI et al 2005). De acordo com Davidson (1998) a pancreatite bioquímica é comum, geralmente assintomática, e não requer a suspensão do tratamento. Elevações dos níveis de amilase acima de 4 vezes o valor normal e acima de 15 vezes nos de lipase, principalmente se o aumento ocorre rapidamente ou é acompanhado de dor abdominal, náuseas e vômitos, seriam critérios para a suspensão temporária da medicação (GASSER et al 1994). Se após a suspensão de alguns dias os sintomas e as enzimas diminuem, pode-se tentar reintroduzir o antimonio novamente, mas a decisão de se continuar o tratamento com a mesma medicação, ou optar-se por outra, deve ser estudada em cada caso (MATTOS M.S 2000).

As alterações hematológicas, sobre as 3 linhagens, podem ocorrer durante o tratamento (agranulocitose, trombocitopenia e anemia) (MASMOUDI et al 2005) e são regressivas (RAAP, 2000).

Já relacionado à Anfotericina B convencional (deoxicolato), de acordo com Lemke et al (2005), os efeitos adversos podem ser agudos ou crônicos. Os agudos estão relacionados à infusão, como febre, calafrios e tromboflebite, e ocorrem em 80% dos casos; o uso de anti-inflamatórios não hormonais, anti-histamínicos e hidrocortisona pode diminuir a severidade dessas reações (SUNDAR S. 2001; THAKUR 2004). Os efeitos crônicos incluem principalmente insuficiência renal, geralmente reversível, por comprometimento glomerular e tubular e hipopotassemia; porém também podem ocorrer comprometimento hepático, supressão de medula óssea, miocardite e morte súbita (SUDAR S. 2001).

Segundo Menon e colaboradores (2005) as RAM ocorrem mais frequentemente na presença de um ou mais fatores como: extremos de idade, gênero, terapia com fármacos múltiplos, estado patológico, fatores genéticos, histórico de RAM e doses elevadas de medicamentos. Neonatos e idosos têm mais risco de RAM, em virtude da imaturidade de enzimas hepáticas (neonatos) e da exposição excessiva de idosos a medicamentos. Os idosos têm uma prevalência maior de problemas de saúde que os demais grupos etários e cerca de 80% possuem uma ou mais enfermidades crônicas e consomem grandes quantidades de medicamentos (CAMARGO, 2005). Ainda, alguns grupos populacionais incluindo-se as crianças (assim como idosos, gestantes, mulheres em período de amamentação, pacientes com disfunções hepáticas ou renais) são usualmente excluídos dos ensaios clínicos e só quando o medicamento entra em comercialização esses grupos são expostos (OMS, 2005).

Merece destaque nesse cenário a importância do termo farmacovigilância, que segundo a OMS, é “a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos”.

A causalidade da notificação de reação adversa pode ser avaliada com a aplicação de algoritmos desenvolvidos para essa finalidade e, dependendo da consistência da hipótese, da gravidade da RAM observada, do volume de notificações e do número potencial de pessoas afetadas, são tomadas as decisões e as medidas cabíveis (COELHO, 1999). O algoritmo mais comumente utilizado para a determinação da causalidade de um evento adverso é o algoritmo de Naranjo e colaboradores (1981), composto por dez perguntas, cujas respostas são objetivas,

com duas opções (sim ou não), e tem a finalidade de buscar informações sobre as RAM.

2.7 Tecnologias de informação na área de Farmácia Hospitalar

De acordo com Silva e colaboradores (2017) cada vez mais, os medicamentos vêm sendo tratados como bens de consumo, e não como bens de serviço básicos para auxiliar na promoção da saúde.

O estímulo ao consumo de medicamentos vem aumentando e induzindo o seu uso irracional sendo um importante problema de saúde pública em todo o mundo, com grandes consequências econômicas (MARIN, 2003). Os motivos que levam ao uso irracional de medicamentos são inúmeros, destacando-se o número excessivo de produtos farmacêuticos no mercado, a facilidade no acesso aos medicamentos, à prática da automedicação, as prescrições ilegíveis ou incompletas, a disponibilidade ainda insuficiente de diretrizes clínicas e a propaganda de medicamentos (BRASIL, 2011b).

O uso racional de medicamentos foi definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o recebimento e a utilização de medicamentos apropriados para a situação clínica, em doses que satisfaçam as necessidades do indivíduo, por um período adequado e ao menor custo possível para o próprio paciente e sua comunidade (OMS, 1984).

O farmacêutico é um ator de grande importância, pois muitas interferências positivas ou negativas estão ligadas a forma como a dispensação acontece (MCISAAC, 1994). Para que as interferências sejam positivas e válidas para o uso racional o profissional no momento da dispensação deve estar apoiado por ferramentas ágeis de informação e gerenciamento, sendo as planilhas uma ferramenta indicada para este controle.

A dispensação é a face mais visível da atividade farmacêutica (BOAS PRÁTICAS EM FARMÁCIA HOSPITALAR, 2018). De acordo com a Portaria nº 3.916/98 de 1998 do Ministério da Saúde Brasileiro, é neste momento que ocorre o ato profissional do farmacêutico de proporcionar um ou mais medicamentos a um

paciente, no caso hospitalar, a dispensa ao profissional que retira ou recebe da farmácia o medicamento, em resposta à apresentação da prescrição médica.

A dispensação é a principal atividade logística da farmácia hospitalar (BRASIL, 2001). Os serviços farmacêuticos têm vindo a sofrer constantes mudanças organizacionais devido à introdução das novas tecnologias, à manipulação do medicamento e à racionalização dos custos com a terapêutica (ALMEIDA, 2010). Outro quesito é o cumprimento da lei relativamente a medicamentos sujeitos a legislação restrita (SANCHEZ et al, 1997) como é o caso da Anfotericina B Lipossomal e Complexo Lipídico de anfotericina B.

Para participar dessa garantia de uso seguro e racional dos medicamentos prescritos pelo profissional médico, além de responder à demanda gerais das necessidades de medicamentos dos pacientes hospitalizados, a farmácia hospitalar deve manter sob sua guarda os estoques desses produtos e garantir a rastreabilidade destes. Medicamentos significam custos, e chegam a representar, financeiramente, até 75% do que se consome em um hospital geral (CAVALLINI; BISSON, 2002).

A farmácia central de um hospital é uma unidade de caráter clínico e assistencial, dotada de capacidade administrativa e gerencial, sendo um dos setores mais importantes do hospital. Sua responsabilidade é vasta compreendendo desde a provisão segura e racional de medicamento (seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação de medicamentos) além de farmacovigilância é referência para informação sobre medicamentos e farmacotécnica, bem como o ensino e pesquisa (LEITE S. N. & GUIMARÃES M. C. L. 2011).

Em um contexto de globalização, os hospitais devem se adequar às demandas de forma mais rápida e eficiente, devendo sempre estar à procura de novas fontes de vantagens competitivas e redução de custos. A tecnologia é uma grande aliada à logística das organizações e alguns recursos são amplamente empregados na área operacional (SILVA et al., 2010), podendo ser estendida à assistência farmacêutica hospitalar.

Seja qual for o sistema de distribuição de medicamentos a informática pode contribuir significativamente na redução de trabalho, erros e custos. Um dos grandes desafios da informática aplicada à saúde é a implementação de soluções de grande

impacto funcional, aliada a um baixo custo operacional que possam contribuir para a melhoria da qualidade do setor, facilitar o acesso e prover dados organizados e rapidamente disponíveis para os profissionais de saúde e gestores (VAN BEMMEL, 2000).

De acordo com o Conselho Regional de Farmácia (CRF, 2017) os procedimentos de distribuição de medicamentos devem ser realizados em fluxos organizacionais racionais, eficientes, econômicos, seguros e devem estar de acordo com o esquema terapêutico prescrito. Os objetivos desse sistema são reduzir os erros de medicação, racionalizar a distribuição, aumentar o controle, reduzir os custos associados ao uso dos medicamentos e aumentar a segurança para os pacientes (CAVALLINI; BISSON, 2002).

Têm-se afirmado que a combinação de computadores, redes de telecomunicações, informações médicas *on-line* e dados eletrônicos de pacientes podem melhorar a qualidade e as decisões inerentes ao cuidado de saúde, além de facilitar o acesso aos serviços disponíveis. Assim sendo, tem-se a necessidade de ferramentas para gerir o setor de farmácia hospitalar para que possa contribuir de forma a melhorar a qualidade do tratamento e o controle do estoque de alguns medicamentos e na transformação de dados em informação.

Na concepção de Balloni (2006) no mundo globalizado, a complexidade do ambiente no qual se inserem as organizações provoca uma demanda crescente por informações cada vez mais precisas. O conhecimento e um rápido fluxo de informação são fundamentais para a tomada de decisão. Neste contexto, a importância dos Sistemas de Informação (SI) e das Tecnologias de Informação (TI) torna-se cada vez mais relevante para as organizações brasileiras, bem como para os serviços hospitalares. Estes recursos são importantes para, por exemplo, o trabalho de vigilância epidemiológica dos hospitais, registro de RAM e mesmo para processos do dia a dia, como a dispensa de medicamentos.

O sistema informatizado de controle de estoque do hospital é responsável pela gestão de estoque de medicamentos e produtos para a saúde no hospital. Nesse sistema é possível cadastrar novos itens, realizar baixas e entradas, realizar e atender pedidos das clínicas, realizarem transferências e, além dessas funcionalidades, é possível emitir relatórios gerenciais para acompanhar e realizar o controle efetivo do

estoque (BARBOSA, 2015). Ainda, nesse contexto, na gestão dos medicamentos é fundamental contar com um sistema de fornecimento eficiente, acessível, capaz de gerar dados para indicadores e pesquisas científicas e ainda relatórios locais.

Há, portanto, a necessidade de se adotar um sistema, com o qual se possa adquirir e administrar conhecimentos sobre o comportamento dinâmico dos processos de gerenciamento de estoque, rastreabilidade via tecnologia da informação na comunicação no dia-a-dia de uma organização hospitalar. Mediante esse sistema será possível determinar, por exemplo, com maior precisão e segurança, a estrutura mais adequada na questão do abastecimento de medicamentos em farmácias hospitalares (BARBOSA, 2015).

Segundo Ballou (2006), “logística é o processo de planejamento, implantação e controle do fluxo eficiente de mercadorias, serviços e das informações relativas desde o ponto de origem até o ponto de consumo com o propósito de atender às exigências dos clientes”. A logística hospitalar, entretanto, abrange desde as infraestruturas existentes, a organização e as pessoas, os processos e os sistemas de informação de suporte.

É visto que nos últimos anos houve um crescimento significativo nos serviços de informática e saúde, devido à introdução de novas tecnologias que incentivam a segurança do paciente, contudo em hospitais públicos, como há escassez de recursos algumas instituições contam com projetos que não são possíveis, executáveis e com relação custo benefício de alto nível de investimentos a qual permanecem em papel como projeto.

2.8 Sistemas de informação e planilhas informatizadas em farmácia - Registro e Armazenamento de Dados

2.8.1 Planilhas informatizadas/Sistema na WEB

A introdução de novas tecnologias permitiu a automatização em alguns dos sistemas de distribuição, melhorando a qualidade, a segurança e a produtividade. É neste contexto que este projeto foi criado, com vistas à gestão de estoque e rastreabilidade do mesmo dentro do HUMAP\UFMS.

Com a Internet e o advento da World Wide Web (www), ou simplesmente Web, um novo modelo de utilização de softwares passou a ser possível, no qual o software não é mais um produto e sim um serviço. Neste modelo, a infraestrutura computacional servidora (servidores, softwares, banco de dados) ficam remotamente alocados na empresa servidora de aplicativos conhecida como Application Service Provider, ou simplesmente, ASP (não confundir com ASP de Active Server Pages, que é uma tecnologia para desenvolvimento de páginas Web dinâmicas da Microsoft). O ASP disponibiliza e gerencia aplicações e serviços computacionais de centros de dados remotos para múltiplos usuários via Internet ou via rede privada. O software tradicional tem algumas desvantagens quando comparados ao modelo ASP: o investimento inicial em geral é alto e há uma necessidade contínua para manutenção, atualização e customização. O modelo ASP é uma alternativa viável a clientes que precisam implementar sistemas complexos com baixo custo (COSTA, 2001).

Segundo Gonçalves (2014) apud Sierra (2016) “o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de drogas tem sido um dos principais temas de pesquisa em tecnologia farmacêutica nos últimos anos”. Face ao exposto os serviços de armazenamento de dados ‘on-line’ (na nuvem) são maneiras populares de armazenar documentos, cada vez mais usados por acreditar ser uma forma segura e prática de fazê-lo.

As planilhas eletrônicas são capazes de desempenhar um papel relevante no processo de informatização nas áreas de produção e de logística, sendo ele um facilitador e gerenciador de dados, além de reduzir de forma considerável o tempo despendido nas operações de escrita manual em livros ata como no caso no atual controle dos medicamentos para LV no HUMAP.

Neste caso merece destaque a construção do produto institucional fruto deste trabalho, onde poderá contribuir para um rápido fluxo, pesquisas clínicas na linha da infectologia pediátrica bem como gerenciamento/rastreabilidade dos medicamentos Antimoniato de Meglumina e Anfotericina B e organização do processo de trabalho com a informatização de dados, sendo um sistema de baixo custo de implantação. Nesse meio destaca-se o sistema on-line para gerenciamento da assistência farmacêutica, sendo o objetivo principal deste trabalho.

3. JUSTIFICATIVA

Segundo dados do IBGE em 2018, a população estimada para o Mato Grosso do Sul é cerca de 2.748.023 habitantes, sendo a capital Campo Grande, a cidade mais populosa do estado.

O Mato Grosso do Sul possui fatores favoráveis à manutenção e instalação da leishmaniose: sua característica rural, a criação de animais domésticos e o cultivo de árvores frutíferas nas casas, o que mantém uma fonte permanente de alimentação dos insetos transmissores da doença.

Como mostra o boletim do CIEV/MS (2015) de 2000 a 2015 foram confirmados 3.394 casos de Leishmaniose Visceral em Mato Grosso do Sul, sendo que de 2011 até a semana epidemiológica 13 de 2019 foram 1583 casos (GOVERNO DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL, 2019). A maior frequência encontrada foi em Campo Grande capital de Mato Grosso do Sul, seguida por Três Lagoas e Coxim – MS (GOVERNO DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL, 2019). Os dados exemplificam a seriedade da situação e em relação aos óbitos o Governo do estado de Mato Grosso do Sul mostra que de 2011 a 2019 foram registrados um total de 106 óbitos.

Apesar do elevado número de casos de LV em crianças no Brasil, as características e o tratamento detalhado dos casos de LV em crianças são pouco conhecidas e no Mato Grosso do Sul não há estudos atualizados anualmente quanto ao presente perfil. Outros estudos (FRAGA et al 2010, OLIVEIRA 2011, BRUSTOLONI, 2006) foram realizados, porém necessitam continuidade com o passar dos anos e comparação com outras regiões do país.

O Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP \ UFMS) é um hospital de grande porte localizado em Campo Grande cidade capital de Mato Grosso do Sul que conta atualmente com 232 leitos servindo de referência para média e alta complexidade.

Em Campo Grande MS, o HUMAP\UFMS serve de referência em Infectologia Pediátrica no Estado, e é para onde pacientes pediátricos ‘sob suspeita’ ou ‘com confirmação’ de Leishmaniose Visceral são encaminhados (via Central de Regulação).

O Controle e Gerenciamento da dispensação dos medicamentos padronizados, para o tratamento da LV é realizado na Farmácia interna do Hospital (24h\dia).

O medicamento Anfotericina B Lipossomal chegam à farmácia do HUMAP via Secretaria Municipal de Saúde que faz a gestão destes medicamentos para o Ministério da Saúde. Após ser solicitado pelo Farmacêutico do hospital e chegar no HU este é armazenado na farmácia do HUMAP e posteriormente dispensado de acordo com a prescrição médica específica às unidades assistenciais do hospital.

Após esse processo a dispensação é feita com registro manual em: caderno tipo “Livro Ata”: (Livro 1) há o Controle de Anfotericina B Lipossomal e (Livro 2) Livro de registro de Dispensação de Antimoniato de Meglumina, conforme a figura 4, abaixo.

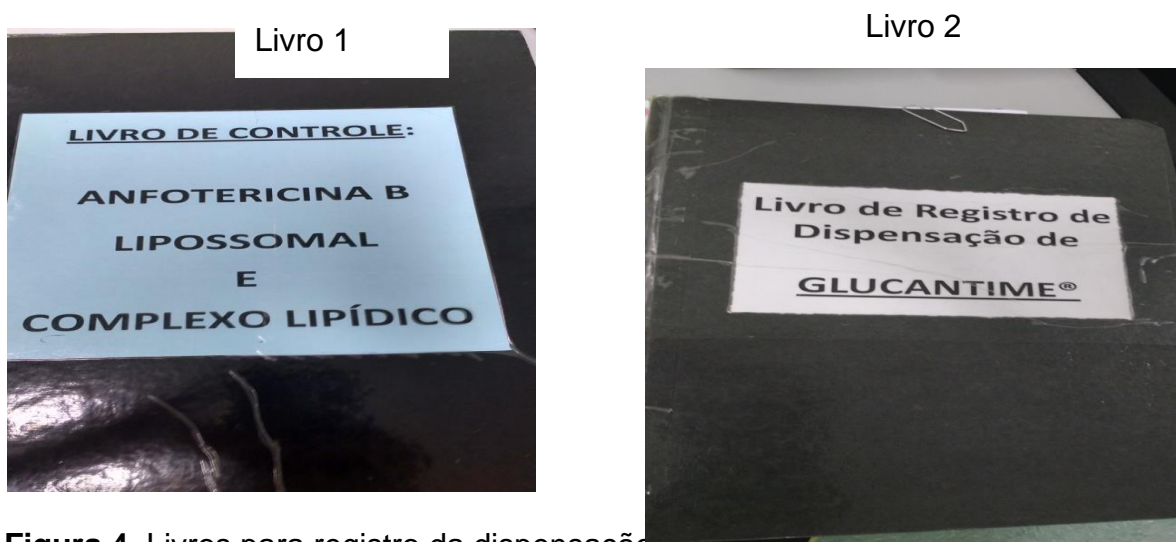


Figura 4. Livros para registro da dispensação dos medicamentos para LV

Os dados registrados são limitados e se resumem a: nome do paciente, tipo de tratamento, quantidade de medicamento dispensada para os setores, duração do tratamento e setor clínico. No caso de Anfotericina B Lipossomal inclui-se ainda data de solicitação do medicamento à Secretaria Estadual de Saúde (responsável pelo envio da solicitação do mesmo), dose solicitada, dose recebida e data de recebimento do mesmo.

Em relação à gestão manual desses medicamentos há também limitações sérias em relação à rastreabilidade do medicamento, pois no sistema atual não há controle do lote ou código de barras e não há registro da data de validade dos mesmos. Não existe, ainda, registro e/ou acompanhamento concomitante, em um repositório unificado, dos possíveis efeitos adversos destes dois medicamentos

durante sua utilização. Dados estes que seriam importantes para a pesquisa clínica ou avaliação do uso destas tecnologias não são salvaguardados da melhor forma.

Este processo gera dados fragmentados, não é possível, por exemplo, no caso de algum paciente que tenha necessidade de troca de terapêutica quanto o tratamento de LV de Antimoniato de meglumina para Anfotericina B Lipossomal, obter-se uma visão completa do caso de forma fácil e acessível, pois os dados sobre cada medicamento estão em diferentes 'livros ata'.

Conceitualmente, o gerenciamento e controle de medicamentos auxiliam também a gerir riscos e avaliar a eficácia e a eficiência dos tratamentos estabelecidos, além de contribuir para a produção de conhecimento acerca da saúde, como por exemplo, das RAM, que devem ser monitoradas pela Vigilância em Saúde.

A construção do produto institucional proposto em paralelo à pesquisa acadêmica surgiu da necessidade verificada a partir de uma visita à Farmácia hospitalar do HUMAP e do Hospital Dia – prédio anexo ao HUMAP que realiza tratamentos na área de infectologia de forma ambulatorial. Após essa visita se identificou a necessidade em haver uma ferramenta interligada para que as farmácias do hospital tenham uma forma mais confiável, acessível e informatizada, a fim de gerenciar a dispensação dos medicamentos usados para o tratamento da LV e que permita melhor controle destes medicamentos, (incluindo dados de dispensação e de rastreabilidade).

A informatização possui um grande potencial para melhorar não apenas a atenção clínica, mas também o planejamento, a prestação e a avaliação dos serviços e a elaboração de indicadores dentro de um serviço de saúde. A necessidade de sistemas de gerenciamento e dispensação de medicamentos nas farmácias hospitalares estão embasadas nos esforços mundiais do uso racional dos medicamentos. Nessa perspectiva é que este projeto foi criado para colaborar com a gestão farmacêutica do HUMAP\UFMS dos medicamentos específicos para o tratamento da LV, podendo servir de modelo para o controle de outros medicamentos e ainda corroborar para a pesquisa clínica.

O tema é de relevância para a EBSEH e o HUMAP, pois, como mencionado antes, este é referência Estadual para diagnóstico e tratamento da LV com destaque na área da Infectologia Pediátrica. A proposta do produto institucional objeto deste

trabalho e a pesquisa exploratória numa determinada linha histórica é capaz de contribuir com o desenvolvimento científico do Estado.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Primário

Desenvolver um Sistema “on-line” de Controle de Farmácia Hospitalar dos medicamentos Antimoniato de Meglumina e Anfotericina B utilizados no tratamento da LV, na Farmácia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP - UFMS) em Campo Grande – Mato Grosso do Sul, Brasil usados no tratamento da Leishmaniose Visceral.

4.2 Objetivos Secundários

Caracterizar o perfil de uso dos medicamentos para tratamento específico da Leishmaniose Visceral e efetividade em crianças hospitalizadas no HUMAP e comparar os achados com a literatura existente.

Avaliar os efeitos adversos dos medicamentos Antimoniato de Meglumina e Anfotericina B Lipossomal no tratamento específico da Leishmaniose Visceral em crianças internadas no HUMAP comparando a com a literatura.

Descrever as características epidemiológicas (sócio demográficas e da apresentação clínica) das crianças com Leishmaniose Visceral internadas na Enfermaria Pediátrica do HUMAP (a partir de uma série histórica), bem como os desfechos.

5. METODOLOGIA

5.1 Local do Estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), situado no município de Campo Grande-MS capital de Mato Grosso do Sul, sendo este hospital referência na área de Infectologia Pediátrica bem como para o diagnóstico e tratamento de Leishmaniose Visceral. Este provê atendimento exclusivamente a pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e pertencente à Rede de Hospitais da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

5.2 Desenho do Estudo

Em relação aos dados sobre a LV em pacientes pediátricos e o curso de seu tratamento enquanto internados: estudo do 'tipo' série de casos, observacional, retrospectivo e descritivo. Com informações do registro de dados em prontuário de pacientes no período de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2018 (período de 5 anos).

Os dados primários foram coletados em prontuário clínico, referentes à evolução clínico-laboratorial do início até o término do período de internação. Foram identificados 58 casos, sendo a amostragem por conveniência.

A amostragem deu-se por conveniência, composta por pacientes de 0 a 13 anos incompletos, que estiveram internadas na Enfermaria de Pediatria do HUMAP\UFMS e que fizeram uso de Antimoniato de Meglumina ou Anfotericina B Lipossomal para tratamento da doença LV no período de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2018.

Foi construído um sistema com planilha de armazenamento de dados 'on-line' a fim de apoiar o momento do gerenciamento, controle e a dispensação dos medicamentos utilizados no tratamento da LV.

O projeto de desenvolvimento foi feito e revisado', até que se chegasse a um modelo adequado às funcionalidades e objetivos já anteriormente explicitados. O sistema contou com questões de segurança digital tendo para acesso ao sistema usuário para login e senha. Serão cadastrados os profissionais da Farmácia do

HUMAP\UFMS que realizam a entrada dos medicamentos e a dispensação dos mesmos. Após o recebimento do medicamento na farmácia do HUMAP, este será lançado no sistema de controle de Farmácia Hospitalar, sendo possível com ele realizar o cadastro dos medicamentos na farmácia, controle de estoque, dispensar com segurança e realizar a rastreabilidade do mesmo caso necessário. A fim de que será possível gerar relatórios de tratamentos de pacientes e lançamento\acompanhamento de reações adversas a medicamentos sendo uma forma de gestão farmacêutica e segurança do paciente.

Após um evento de RAM este é notificado pela equipe de saúde, posteriormente acionado a responsável farmacêutico por aquela unidade assistencial onde ela realizará o registro no NOTIVISA e com o produto deste trabalho: Sistema de controle de Gestão Hospitalar dos medicamentos Antimoniato de Meglumina e Anfotericina B Lipossomal lançará as RAM onde servirá como fonte de informação de dados para ações e estudos futuros.

5.3 Definição da População do Estudo

Para se saber quantas crianças foram notificadas para LV na referida série histórica, após o trabalho ser aprovado pelo CEP, foi solicitado ao Serviço de Vigilância Epidemiológica (HUMAP) as fichas de notificação compulsória para LV, onde foi feita uma listagem contendo o Nome e RG dos pacientes pediátricos. Após essa identificação, foi solicitado via preenchimento de solicitação de pesquisa em prontuários no HUMAP ao Serviço de Arquivo Médico do Ambulatório geral a qual separou os prontuários. Posteriormente semanalmente foi realizada a coleta de dados clínicos e laboratoriais, com preenchimento de um questionário semiestruturado.

5.4 Critérios de Inclusão

Considerou-se em condições de inclusão no estudo todas as crianças, de ambos os sexos, na faixa etária de 0 (Zero) a 12 anos 11 meses e 29 dias admitidas no HUMAP/UFMS com diagnóstico confirmado para Leishmaniose Visceral (presença do parasita nos exames parasitológicos direto ou cultura ou reação de imunofluorescência reativa com título a partir de 1:80), sob tratamento farmacológico

específico para LV recomendado pelo MS, instituído somente após admissão hospitalar no HUMAP e que estiveram internadas na Enfermaria Pediátrica do HUMAP/UFMS no período de (Janeiro /2014 a Dezembro /2018).

5.5 Critérios de Exclusão

Pacientes sem confirmação diagnóstica para LV e diagnóstico inconclusivo para LV a qual não preencham os critérios de inclusão supracitados e pacientes que estejam internados durante o período da realização da coleta de dados no HUMAP/UFMS não serão incluídos.

5.6 Elaboração do Formulário de Coleta de Dados

A elaboração do formulário para coleta de dados (ANEXO 4) foi fundamentado em um outro modelo já existente na Pediatria HUMAP e utilizado para estudos na área de Leishmaniose. Optou-se por elencar os fatores correlacionados abaixo:

(A) Domínio Demográfico: data de nascimento, sexo, procedência, Referência de viagem (se o acompanhante refere ter viajado para algum lugar em período anterior à internação) e presença de cachorro no domicílio.

(B) Características Socioeconômicas, Ambientais/Hábitos de vida e história clínica: sinais e sintomas na admissão hospitalar, condição clínica do paciente antes do início da terapêutica medicamentosa específica e presença de comorbidades.

(C) Domínio Terapêutico: Medicamento envolvido para determinar a frequência de uso, posologia e tempo de tratamento, necessidade de troca de tratamento, conhecer a quais motivos levaram à troca, utilização de Antibiótico durante a internação hospitalar, necessidade de terapias secundárias como: transfusão de hemácias ou plaquetas, reposição de albumina, vitamina K, Plasma e ainda, necessidade de internação no CTI Pediátrico bem como necessidade de Ventilação mecânica.

(D) Reação adversa a Medicamentos: identificar tipo de ocorrência de RAM quando presente.

(E) Alterações laboratoriais: registro dos resultados de exames a fim de identificar possível associação das alterações destes valores a RAM da terapêutica medicamentosa específica.

5.7 Definição de Variáveis

De acordo com os dados coletados através de formulário padronizado em (ANEXO 4), foram definidas e classificadas as seguintes variáveis:

- Variáveis qualitativas: reação adversa a antimoniato de meglumina, reação adversa a anfotericina B deoxicolato, reação adversa a anfotericina B lipossomal, sexo, caso novo, recidiva, causa do óbito, cidade, procedência, referência de viagem, renda familiar, escolaridade do acompanhante, tipo de moradia, água encanada, descarte do lixo, possui cachorro, motivo da procura ao serviço de saúde, febre, perda de apetite, perda de peso, palidez, astenia, presença de tosse seca ou produtiva, diarreia, vômito, aumento do volume abdominal, edema, hemorragia, tipo de hemorragia, usou ou estava em uso de antibiótico, uso de antimoniato de meglumina, via, uso de anfotericina B lipossomal e convencional, necessidade de troca de tratamento, motivo da troca, utilizou antibiótico durante a internação, qual antibiótico, necessidade de transfusão de hemácias, plaquetas, plasma, albumina, vitamina K, necessidade de CTI e ventilação mecânica, necessidade de interromper o tratamento por RAM.

-Variáveis quantitativas: peso da criança, idade em meses, dias de internação, quantidade de dias de febre, volume do fígado na admissão, volume do baço na admissão medido do centro do rebordo costal esquerdo até o seu maior diâmetro, quantidade de dias de antibiótico, dose da anfotericina B lipossomal, convencional e dose do antimoniato de meglumina, horas de infusão dos medicamentos, tempo de tratamento em dias com Anfoterina B Lipossomal, Anfotericina convencional e Antimoniato de Meglumina, quantidade de transfusão de plaquetas, plasma, albumina, quantidade de dias de CTI e quantidade de dias em ventilação mecânica, interrupção do tratamento por quantos dias, quantos dias de antibiótico e Resultados dos exames: QTC, HB, HT, Plaquetas, Leucócitos, TGO, TGP, amilase, lípase, albumina, K, magnésio, ureia, creatinina e PCR.

5.8 Gerenciamento de Banco de Dados

A partir da coleta dos dados dos prontuários dos pacientes pediátricos do estudo, foi necessária a criação de um banco de dados para gerenciar as informações

colhidas durante a pesquisa nos prontuários. Utilizaram-se uma planilha eletrônica em branco no Microsoft Office Excel 2007 para a construção de um banco de dados a qual foram definidos como campos de alimentação as variáveis citadas acima no estudo.

Após a definição e registro das variáveis se iniciou os registros individualmente e de forma preservada de cada criança do estudo. Cada participante foi identificada por um número, dando início na linha 1 a criança 1. Todas as respostas do formulário de coleta de dados foram transcritas representadas por numerais. Por exemplo: para a variável sexo foi criado o número 1 como resposta para feminino e 2 para masculino. Da mesma forma os itens subsequentes. Ao final somente de numerais compunha o banco de dados, na parte de resultados de exames foram expressos em números absolutos; Exemplo PCR: 21.

Posteriormente foi feito a migração e sintaxe do banco de dados do Excel para programa Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) e posterior análise estatística \ descritiva do estudo.

5.9 Tratamento Estatístico dos Dados

Para a análise dos resultados do banco de dados, houve a exportação destes para o programa Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 22.0 a qual realiza uma interface com a Microsoft Excel para análise estatística e descritiva do estudo.

As variáveis foram avaliadas quanto à média, desvio padrão, frequência absoluta e percentual.

O teste qui quadrado foi realizado em algumas variáveis das quais se destacam: Doença concomitante associada à LV; Necessidade de transfusão de hemácias; Transfusão de plaquetas; Albumina, Plasma, PCR. O Teste de normalidade foi realizado com as variáveis: Volume do fígado e volume do baço na admissão da criança.

E ainda foi utilizado o teste de Fischer, considerando um nível de significância com p valor $\leq 0,05$.

5.10 Aspectos Éticos do Estudo

Todas as etapas deste estudo foram previamente aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) parecer número 3.342.004, CAAE: 96447618.0.1001.5327. O estudo foi submetido ainda à aprovação e avaliação da Gerência de Ensino e Pesquisa/HUMAP sendo o HUMAP o local de execução da pesquisa.

O risco existente no projeto é o de exposição de informações dos participantes da pesquisa, no entanto, os pesquisadores garantem o sigilo acerca de toda e qualquer informação coletada, tendo assinado o 'termo de compromisso de uso de dados'. Já para apresentação ou publicação de resultados/dados, os participantes serão protegidos através de anonimização e do compromisso assumido pelos pesquisadores da não utilização de dados sensíveis.

Os pesquisadores se comprometeram a lidar de forma ética com as informações obtidas e aquiescem com o 'Termo de Compromisso de Utilização de Dados' e Termo de Compromisso para utilização de informações de prontuários em Projeto de pesquisa (ANEXO 5). Não foram avaliados pacientes ainda internados ou vinculados aos ambulatorios do hospital e não houve contato com pacientes ou familiares, sendo assim não se justificou o uso de TCLE.

O projeto de pesquisa foi aprovado por estar de acordo com o disposto na Resolução Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012 do Conselho Nacional de Saúde/MS.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, J. E. Leishmaniose visceral no Novo Mundo. Publ. méd., Rio de Janeiro, 196: 71-85, 1956.

ALMEIDA Filho N, Andrade RFS. Holopatogênese: esboço de uma teoria geral de saúde-doença como base para a promoção da saúde. In: Czeresnia D, Freitas CM, organizadores. Promoção da saúde: conceitos, reflexões e tendências. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 97-115.

ALMEIDA, S. H. O. Incorporação de novas tecnologias de informação em um sistema de distribuição de medicamentos: avaliação quanto ao aumento da segurança de pacientes. Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul. Faculdade de Farmácia. (2010).

ALVAR, J.; Croft, S.; Olliaro, P.; David, H. M. Chemotherapy in the treatment and control of Leishmaniasis, *Advances in Parasitology*, 2006, Academic Press, London, 223-274. [PubMed]

ALVAR, Jorge et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PloSone*, v. 7, n. 5, p. e35671, 2012.

ALVARENGA, DG. et al. Leishmaniose Visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.43, n.2, p.194-197, 2010.

ALVES, J.G.B. Calazar. In: FIGUEIRA, F.; FERREIRA, O.S.; BEZERRA-ALVES, J.G. *Pediatria-Instituto Materno infantil de Pernambuco*. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1996.p. 320-27.

ALVING, C. R. Delivery of liposomeencapsulated drugs to macrophages. Pharmacology&Therapeutics 1983, 22, 407. [PubMed]

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Secretaria Executiva. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES). Atualizada em 15/10/2018. Disponível em:<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-10-15.pdf/a67c847e-cc06-4c99-9192-b6e1c0b32ee5>. Acessado em: 16julho2019.

ARAUJO Sobrinho JR, Celino MC. Aspectos epidemiológicos, laboratoriais e terapêuticos da leishmaniose visceral no Hospital Universitário Alcides Carneiro – PB. Revista do Instituto Materno Infantil de Pernambuco 13:13-16, 1999.

ARIAS J. R, Monteiro P, Zicker F. The re-emergence of visceral leishmaniasis in Brasil. Emerging Infectious Diseases 2:145-146, 1996.

BADARÓ, R. Progressos nas pesquisas de leishmaniose visceral na área endêmica de Jacobina-Bahia 1934-1989(editorial). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 21(4); 159-164, Out-Dez, 1988.

BADARÓ R, Duarte MIS. Leishmaniose Visceral. In: Veronesi R, Foccacia R, editores. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu; 2002.p.1254-1279.

BADARÓ, R.; JONES, T.C.; LOURENÇO, B. A.; Prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. The Journal of Infectious Diseases; 154: 639-49, 1986 a BADARÓ, R.; JONES, T.C.; CARVALHO, E.M. New perspectives on a subclinical form of Visceral Leishmaniasis. The Journal of Infectious Diseases 154: 1003- 11, 1986b.

BARBOSA. K. S. S. GERENCIAMENTO DE FARMÁCIA HOSPITALAR: OTIMIZAÇÃO DA QUALIDADE, PRODUTIVIDADE E RECURSOS FINANCEIROS. Revista Saúde e Desenvolvimento. Vol. 7, n.4. Dez 2015.

BALLONI, A. J. (org.) Por que GESITI: Por que gestão em sistemas e tecnologias de informação? Campinas: Komedi, 2006. Em: <http://www.cti.gov.br/noticiaseeventos/2006/GESITI/pdf/livro_por_que_GESITI.pdf> Acesso: 17 NOV 18.

BALLOU, Ronald H. Gerenciamento da cadeia de suprimentos / logística empresarial. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2006.

BERMAN, J.D. Human Leishmaniasis: Clinical, Diagnostic and Chemotherapeutic Developments in the Last 10 Years. Clinical Infectious Diseases, 24: 684-703, 1996.

BOECHAT, N.; PINHEIRO, L.C.S. Leishmaniasis: an overview of new synthetic anti leishmanial candidates. In: BEATRIZ, A.; LIMA, D.P. Recent advances in the synthesis of organic compounds to combat neglected tropical diseases. Sharjah: Bentham, p. 63-121, 2014.

BORGES, B.K.A. et al. Presença de animais associada ao risco de transmissão da leishmaniose visceral em humanos em Belo Horizonte, Minas Gerais. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., Belo Horizonte , v. 61, n. 5, p. 1035-1043, Oct. 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352009000500004&lng=en&nrm=iso>. Acessoem 29June 2019.

BRAGA, A. S. C. Fatores associados à evolução clínica de leishmaniose visceral em crianças hospitalizadas em centro de referência de Belo Horizonte, 2001 a 2005. Tese de Mestrado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. 2007 (78 pg).

BRANCO, M. A. F. Sistemas de informação em saúde no nível local. Cad Saúde Pública. 1996. Abr; 12 (2): 267-70.

BRASIL. Ministério Nacional de Saúde. Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Controle, diagnóstico e tratamento da leishmaniose visceral (calazar): Normas Técnicas. Brasília, 1999. 85p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos. Brasília, 2001. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf. Acesso em 14 de Junho de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. 120 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral grave: normas e condutas. Brasília, 2006. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_lv_grave_nc.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose Visceral: Recomendações Clínicas para Redução da Letalidade / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011b.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS. Coleção Para Entender a Gestão do SUS. Diário Oficial da União: Brasília;2011.

Disponível em https://www.conass.org.br/bibliotecav3/pdfs/colecao2011/livro_7.pdf. Acesso em Julho 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente / Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014a. 40 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Leishmaniose visceral In: **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. 812p.

BRASIL, Ministério da Saúde. *Guia de Vigilância em Saúde. Volume Único. 1ª Edição atualizada*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016.

BRASIL. Plano para pesquisa clínica vai à consulta pública Governo do Brasil. 2017. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2017/07/plano-para-pesquisa-clinica-vai-a-consulta-publica>>. Acesso em 25 de Jun. 2019.

BRAZUNA, Júlia Cristina Maksoud et al. et al. Perfil e distribuição geográfica de casos notificados de leishmaniose visceral na Cidade de Campo Grande, Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil, entre 2002 e 2009. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2012, vol.45, n.5, pp.601-606. ISSN 0037-8682. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012000500012>.

BRUSTOLONI. Y. M. *Leishmaniose visceral em crianças no Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil: contribuição ao diagnóstico e ao tratamento* [tese de doutorado]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2006.

BUSS, P.M; PELLEGRINI FILHO, A. A saúde e seus determinantes sociais. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 17(1): 77-93, 2007.

CAMARGO, AL. Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em hospital universitário. Dissertação (mestrado). Porto Alegre: UFGRS, 2005, 98p.

CASCIO A, Colomba C, Antinori S, Orobello M, Paterson D, Titone L. Pediatric Visceral leishmaniasis in Western Sicily, Italy: a retrospective analysis of 111 cases. *European. Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 21:277-282, 2002.

CAVALLINI, M. E.; BISSON. M.P. Farmácia hospitalar: um enfoque em sistemas de saúde. São Paulo: Manole, 2002. P 218.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. Disponível em <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>.

CDS\CPE. **Department of Control, Prevention and Elimination** (CDS/CPE), Cluster of Communicable Diseases, World Health Organization (WHO), Avenue Appia September 2004. 1211 Geneva 27, Switzerland. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147957104000232?via%3Dihub#!>.

CECÍLIO, P. et al. Deception And Manipulation: The Arms Of Leishmania, A Successful Parasite. *Frontiers in Immunology*, v. 5, out. 2014.

CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS E RESPOSTA EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL. Acesso em 30\05\2017. Disponível em: <http://www.saude.ms.gov.br/2016/10/13/boletim-anual-do-cievs-apresenta-os-dados-epidemiologicos-de-ms-no-ano-de-2015>.

CHULAY JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). Am J TropMedHyg 1985; 34(4):702-9.

CIEVMS. CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS E RESPOSTA EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL. Governo do Estado de Mato Grosso do Sul. ANO III Nº 01 ANUAL - Período de referência: Janeiro a Dezembro de 2015.

CNDSS – Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde. As Causas Sociais das Iniquidades em Saúde no Brasil. Brasília, 2008.

COELHO, H.L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. Cad. Saúde Pub., 1998. 14:4

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Farmácia Hospitalar. São Paulo: CRF-SP, 2017. 3ª edição. 60 p.; 22,5 cm - ISBN 978-85-9533-006-1. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/comissoes-assessoras/561-farmacia-hospitalar/acoes/8248-cartilha-de-farmacia-hospitalar.html>.

COSTA, H.N.C.; PEREIRA, H.F.; ARAÚJO, M.V. Epidemia de Leishmaniose Visceral no Estado do Piauí, Brasil 1980-1986. Revista de Saúde Pública, 24(5): 361-72,1990.

COSTA, C. G. A. Desenvolvimento e avaliação tecnológica de um sistema de prontuário eletrônico do paciente, baseado nos paradigmas da World Wide Web e da

engenharia de software / Claudio Giulliano Alves da Costa. --Campinas, SP: [s.n.], 2001.

COSTA, C. H. N. et al. Kala-azar is a slow-motion systemic inflammatory response syndrome: lessons from death. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY, 13, Aug. 21-25, Rio de Janeiro, Brazil, 2007.

CROFT SL, Davidson RN, Thornton EA. Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. J Antimicrobchemother 1991; 28 Suppl B:111-8.

CROFT, S. L.; Coombs, G. H. Leishmaniasis – current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. Trends in Parasitology 2003, 19, 502. [PubMed].

DATASUS. *Tecnologia da Informação a serviço do SUS*. 2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvms.def>

DAVIDSON RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Russo R, Gaeta GB, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. Q J Med 1994; 87(2):75-81.

DAVIDSON RN. Practical guide for the treatment of leishmaniasis. Drugs 1998; 56(6):1009-18.

DESJEUX P. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. Options thérapeutiques pour la leishmanioseviscérale. Med Mal Infect 2005;Suppl 2:S74-6.

DI MARTINO L, Davidson RN, Giacchino R, Scotti S, Raimondi F, Castagnola E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. J Pediatr 1997; 131(2):271-7.

DNDi. Sitio da Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas América Latina. Drugs for Neglected Diseases initiative). Acesso em: 24 de Março de 2018. Disponível em: <https://www.dndial.org/doencas/leishmanioses/>

EBSERH. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. VIGIHOSP. 2018. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/web/sig/vigihosp/apresentacao>.

EBSERH. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. NOTÍCIAS DIRETRIZES EM PESQUISA CLÍNICA. 2019. Disponível em: <https://www.ufms.br/humap-ufms-estabelece-diretrizes-para-pesquisas-clinicas/>.

ELNOUR, I.B.; AKINBAMI, F.O.; SHAKEEL A.; VENUGOPALAN, P. Visceral Leishmaniasis in Omani Children: a review, Annals of Tropical Paediatrics; 21: 159-163, 2001.

EVANS, T.G. TEIXEIRA, M.A.; McAULIFFE, I.T.; VASCONCELOS, I.A.B.; VASCONCELOS, A.W.; SOUSA, A.Q.; LIMA, J.W.O.; PERSON, R.D. Epidemiologia da leishmaniose visceral no nordeste do Brasil. J Infect Dis 1992 Nov; 166 (5): 1124-32.

FAPESP. Fundação de amparo à pesquisa do Estado de São Paulo. Disponível em: <http://agencia.fapesp.br/apesar-de-avancos-doencas-negligenciadas-ainda-demandam-atencao/29753/>. Acesso em 2019-05-04.

FRAGA, T.L et al. Reação em cadeia da polimerase do sangue periférico como ferramenta para o diagnóstico de leishmaniose visceral em crianças, MemInst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 105(3): 310-313, May 2010.

FILIPPIN, F. SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. Revista Brasileira de Ciências Farmacêticas. v.42, n.2, p.167-194, 2006.

FIOCRUZ. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - INSTITUTO DE TECNOLOGIAS EM IMUNOBIOLOGICOS. LEISHMANIOSES. 2014. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/43-produtos/reativos/450-leishmaniose-sintomas-transmissao-e-prevencao-ifi-humana>. Acesso em 25/06/2019.

FURLAN, M. B. G. Epidemia de leishmaniose visceral no Município de Campo Grande-MS, 2002 a 2006 Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 19(1):15-24, jan-mar 2010.

GASSER RA, Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grögl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. Clin Infect Dis 1994; 18(1):83-90.

GONÇALVES, G.; DRAGO, I.; SILVA, A.; et al. Modeling the Dropbox client behavior. IEEE IntConfCommun ICC, p.1332–1337, 2014. doi:10.1109/ICC.2014.6883506.

GONTIJO, C.M.F; MELO, M.N Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. Rev. Bras. Epidemiol. 2004; 7:338-49.

GOVERNO DE MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde. Superintendência Geral de Vigilância em Saúde. Coordenação Estadual de Vigilância Epidemiológica. Coordenadoria Estadual de Controle de Vetores. Gerência Técnica de Zoonoses. Informe Epidemiológico Nº01/2018 – Leishmaniose Visceral. Mato Grosso do Sul: Semana Epidemiológica 1 a 52 de 2017, 2018.

GRECH V, Mizzi J, Mangion M, Vella C. Visceral leishmaniasis in Malta – an 18-year paediatric, population based study. Archives of Disease in Childhood 82:381-385, 2000.

HORA D. L, Souza CTV. Ensino na saúde: propostas e práticas para a formação acadêmico-pedagógica de docentes. RevEletron de ComunInflnovSaude. 2015 out-dez;9(4):1-12.

HERWALDT BL. Leishmaniasis. Lancet 1999; 354 (9185):1191-9.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php>.

KAFETZIS D. A, Velissariou IM, Stabouli S, Mavrikou M, Delis D, Liapi G. Treatment of paediatric visceral leishmaniasis: amphotericin B or pentavalent antimony compounds? Int J AntimicrobAgents 2005; 25(1):26-30.

LEITE, Silvana N.; GUIMARÃES, Maria C. L. Gestão da assistência farmacêutica. In: BRASIL. Gestão da assistência farmacêutica [Recurso eletrônico] / Universidade Federal de Santa Catarina, Universidade Aberta do SUS. Florianópolis: UFSC, 2011.

LEMKE, A.; KIDERLEN, A.F.; KAYSER, O. Amphotericin B. Appl. Microbiol. Biotechnol., v. 68, n. 2, p. 151-62, 2005

LIMA, E.B.; Porto, C.; et al. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. An. Bras. Dermatol., v. 82, p.111-124, 2007.

MACHADO, A. L. Calazar (Leishmaniose Visceral).In: TONELLI, E. Doenças Infecciosas na Infância. 1.ed.Rio de Janeiro; Medsi, 1987. p. 747-755.

MANUAL DE BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA HOSPITALAR. Capítulo I: Processos de Suporte Edição | Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar fevereiro de 2018.

MARIN, N.; LUIZA, V. L.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S.; MACHADO-DOS-SANTOS, S. *Assistência farmacêutica para gerentes municipais de saúde*. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003. 373p.

MARZOCHI, M.C.A.; MARZOCHI, K.B.F. Tegmentary and Visceral Leishmaniasis in Brazil- Emerging Anthroponosis and Possibilities for Their Control. *Cadernos de Saúde Pública*, RJ, 10(supl. 2): 359-375, 1994.

MASMOUDI A, Maalej N, Mseddi M, Souissi A, Turki H, Boudaya S, et al. Glucantime par voie parentérale: bénéfice versus toxicité. *Médmall Infect* 2005; 35(1):42-5.

MATTOS MS. Pancreatite: um dos efeitos adversos da terapia antimonial na leishmaniose. *An Bras Dermatol* 2000; 76(1):45-50.

MENON, SZ. LIMA, AC. CHORILLI, M. FRANCO, YO. Reações adversas a medicamentos (RAMs). *Saúde revista Piracicaba*, v.7, n.16, p. 71-79, 2005.

MCISAAC, W. et al. Reflexions on a month in the life of the Ontario Drug Benefit Plan. *Can. Med. Assoc. J.* 1994, 150: 473-7.

MERCOSUR. Mercosur/RMS/Acta n. 02/07. XXIII Reunión de Ministros de Salud del Mercosur. Montevideo, 2007. 6 p.

MINODIER P, Piarroux R, Garnier JM, Unal D, Perrimond H, Dumon H. Pediatric visceral leishmaniasis in southern France. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17:701-4.

MINODIER P, Robert S, Noël G, Blanc P, Retornaz K, Garnier JM. Amphotéricine B liposomale en première intention dans la leishmaniose viscérale infantile en région Provence-Alpes-Côte-d'Azur-Corse. [First-line liposomal amphotericin B for pediatric visceral leishmaniasis in southern France]. *Arch Pediatr* 2005; 12:1102-8.

MURRAY H.W. Treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar): a decade of progress and future approaches. *Int J Infect Dis* 2000; 4:158-77.

MURRAY H. W. Prevention of relapse after chemotherapy in a chronic intracellular infection: mechanisms in experimental visceral leishmaniasis. *J Immunol* 2005; 174 (8):4916-23.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELLERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.; JANECEK, E.; DOMECH, C.; GREENBLETT, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981. 30(2):239-245.

NEVES, D.P.; MELO, A.L.; GENARO, O.; et al. *Parasitologia Humana*. 12^a ed. São Paulo: Atheneu; 2012.

OLLIARO PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis* 2005; 5 (12):763-74.

OLIVEIRA, J. M.; FERNANDES, A.C.; DORVAL, M.E.C.; ALVES, T.P.; FERNANDES, T.D.; OSHIRO, E.T.; et al. Mortalidade por Leishmaniose Visceral: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.3, n.2, p.188-93, abr 2010.

OLIVEIRA A. L. L. Estudos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos da leishmaniose visceral, Mato Grosso do Sul, Brasil, 2000-2005. Rio de Janeiro; 2006. Doutorado [Medicina Tropical]. Instituto Oswaldo Cruz.

OLIVEIRA, Ana Lucia Lyrio et al. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2006b, vol.39, n.5, pp.446-450.

ORTEGA-CARNICER J, Alcázar R, Dela Torre M, Benezet J. Pentavalent antimonial-induced torsade de pointes. *J Electrocardiol* 1997; 30(2):143-5.

ONU 2017. Organização das nações unidas. Disponível em <https://nacoesunidas.org/oms-1-bilhao-de-pessoas-tem-acesso-a-tratamento-para-pelo-menos-uma-doenca-tropical-negligenciada/>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. p. 1-20, 2005.

OMS. Relatório da OMS da Reunião Informal sobre a Quimioterapia da Leishmaniose Visceral.

OMS. Organización Mundial de La Salud. Comitê de Expertos en uso de medicamentos esenciales, Ginebra, 1984. Informe. Ginebra: OMS; 1985. (OMS Serie de Informes Técnicos 722). Disponível em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40944>. Acessado em Julho de 2019.

OPS. Organização Pan-Americana da Saúde. Leishmanioses: Relatório Epidemiológico das Américas. Relatório Leishmanioses N ° 3 - julho de 2015.

OPS. Organização Pan-Americana da Saúde. Leishmanioses: Relatório Epidemiológico das Américas. Relatório Leishmaniasis N # 4 - julho 2016

PAHO. Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas. Washington, D. C.: Pan American Health Organization, WHO. 2013.

PASTORINO A. C. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. Jornal de Pediatria, v. 78, n. 2, p. 121-7, 2002.

PEDROSA C. M. S, Rocha E. M. M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. Ver. SocBrás Med Trop 2004; 37(4): 300-4.

PEARSON, R.D.; SOUSA, A.Q. Clinical Spectrum of Leishmaniasis. Clinical Infectious Diseases, 22: 1-13, 1996.

PORTARIA Nº 3.916, DE 30 DE OUTUBRO DE 1998. MINISTÉRIO DA SAÚDE. POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTO. DISPONÍVEL EM: [HTTP://BVSMS.SAUDE.GOV.BR/BVS/SAUDELEGIS/GM/1998/PRT3916_30_10_1998.HTML](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/PRT3916_30_10_1998.html).

PURKAIT, B. et al. Mechanism of Amphotericin B Resistance in Clinical Isolates of Leishmania donovani. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 56, n. 2, p. 1031–1041, fev. 2012.

QUEIROZ, M. J, Alves JGB, Correia JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. J Pediatria; 80(2): 141-146, 2004.

RAAP C, Simon F, Dordain ML. N-methylglucamineantimoniateorGlucantime. MedTrop (Mars) 2000; 60(4):342-3.

RAMOS, Francisco Lúzio de Paula et al . As contribuições da epidemiologia social para a pesquisa clínica em doenças infecciosas. RevPan-AmazSaude, Ananindeua, v. 7, n. esp, p. 221-229, dez. 2016. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232016000500221&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 29 jun. 2019.

REY LC; Martins, CV; Ribeiro HB; Lima, AAM. Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas em área endêmica. J Pediatria. (Rio J). 2005; 81 (1): 73-8:

REY L. Bases da Parasitologia Médica. 3ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2011.

ROBERTS, L. S.; JANOVY, J. J. Foundations of parasitology. In: New York McGraw-Hill, 2000. cap. Kinetoplastida: Trypanosomes and their kin, p. 55-81.

ROMERO, G.A.S.; COSTA, D.L.; COSTA, C.H.N.; ALMEIRA, R.P.; MELO, E.V.; CARVALHO, S.F.G. *et al.* Efficacy And Safety Of Available Treatments For Visceral Leishmaniasis In Brazil: A Multicenter, Randomized, Open Label Trial. PLoSNeglTropDis, v.11, n.6, e0005706, jun 2017.

SANTOS, M. A. et. Al. Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of American visceral leishmaniasis. Rev.Soc. Bras. Med. Trop.,[S.1], v. 35, p. 629- 633, 2002.

SANTOS, M.S. et al. Synthesis and Antileishmanial Activity of New 1-aryl-1H-Pyrazole-4-carboximidamides Derivatives. J. Braz. Chem. Soc., v. 22, n. 2, p. 352–358, 2011b.

SIERRA, I. S. S. Albuquerque P., FERREIRA G. G. Nickel E. M. .Avaliação comparativa de drives de armazenamento na nuvem: Usabilidade e learnability do Dropbox, Google Drive e OneDrive. HFD Revista, v.5, n.10, p.48-61, ago/dez 2016.

SILVA, Renaud B. da. et al. Logística em organizações de saúde. Rio de Janeiro: Editora FGV, 2010. 172p.

SILVA, A. S, Maciel GA, Wanderley LSL, Wanderley AG. Indicadores do uso de medicamentos na atenção primária de saúde: uma revisão sistemática. Rev Panam Salud Publica. 2017;41:132. doi: 10.26633/RPSP.2017.132.

SUNDAR S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. Trop Med Int Health.2001; 6(11):849-54.

SUNDAR S, Leishmaniose Chatterjee M. Visceral - terapêutica atual modalidades. Indian J Med Res 2006; 123: 345–52.

SUNDAR, S.; Mehta, H.; Suresh, A. V.; Singh, S. P.; Rai, M.; Murray, H. W. Amphotericin B treatment for indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. Clin Infect Dis 2004, 38, 377. [PubMed]

TAVARES W. Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 521-535: Poliênicos e outros antibióticos antifúngicos.

THELANCET. Infectious Diseases. *Acabando com doenças tropicais negligenciadas*. vol. 17 , n 06. 2017. Drogas e vacinas no século 21 para doenças negligenciadas. vol. 19 n. 02. 2018.

URSINE, Renata Luiz. Leishmaniose Visceral em municípios que compõem a Superintendência Regional de Saúde de Diamantina, com ênfase no município de Araçuaí, Minas Gerais / Renata Luiz Ursine. – Diamantina, 2014.

VAM BEMMEL J, MC GRAY A,. (Ed) **Yearbook of medical Informatics**.Shautawer. Alemanha. IMIA. International Medical Informatics Association. 2000.

WERNECK, G. L. et al. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Infection*, v. 31, n. 3, p. 174-177, June 2003.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products, 48 p, 2002.

WHO (a) - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Status of endemicity of visceral leishmaniosis, worldwide. 2016. Disponível em: <https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>

ZAKARIJA, A. ET AL. Clopidogrel-associated TTP. An update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke*, n. 35, p. 533, 2004.

ANEXOS

ANEXO 1 – FICHA PADRÃO DE NOTIFICAÇÃO DE LESHIMANIOSE VISCERAL – SINAN/MS

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		LEISHMANIOSE VISCERAL		Nº	
CASO SUSPEITO: Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia. Todo indivíduo proveniente de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.							
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual			
	2	Agravado/doença		LEISHMANIOSE VISCERAL		Código (CID10)	3
					B 5 5.0	Data da Notificação	
Notificação Individual	4	UF	5	Município de Notificação		Código (IBGE)	
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código		7	
							Data dos Primeiros Sintomas
Notificação Individual	8	Nome do Paciente				9	
							Data de Nascimento
	10	(ou) Idade	11	Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado	12	Gestante	13
Notificação Individual							
Dados de Residência	14	Escolaridade					
Dados de Residência	15	Número do Cartão SUS		16		Nome da mãe	
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência		Código (IBGE)	19
							Distrito
Dados de Residência	20	Bairro		21		Logradouro (rua, avenida,...)	
							Código
Dados de Residência	22	Número	23		Complemento (apto., casa, ...)		24
							Geo campo 1
Dados de Residência	25	Geo campo 2		26		Ponto de Referência	
							27
							CEP
Dados de Residência	28	(DDD) Telefone		29		Zona	
							1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado
							30
						Pais (se residente fora do Brasil)	

ANEXO 2 – FICHA PARA SOLICITAÇÃO DE ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL – MINISTÉRIO DA SAÚDE

FICHA DE SOLICITAÇÃO DE ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL PARA PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL

Número da ficha: ____/____ (Para uso do Ministério da Saúde)

Número da notificação no Sinan: _____ (Solicitar ao serviço de vigilância epidemiológica)

Data da solicitação: ____/____/____

INSTITUIÇÃO SOLICITANTE

Hospital ou instituição: _____

Médico solicitante: _____

CRM: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____

Responsável pelo recebimento: _____

Cargo: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____

Endereço para entrega: _____

CEP: _____ Cidade: _____ UF: _____

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome do paciente: _____

Nome da mãe: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () Masculino () Feminino Peso: _____ kg

Endereço de procedência: _____

Município de residência: _____ UF: _____

DADOS CLÍNICOS ATUAIS (Descreva brevemente a história clínica do paciente, como internações, exames laboratoriais anteriores, entre outros):

Início dos sinais e sintomas: ____/____/____

Exame Clínico:

- () Febre () Esplenomegalia () Hepatomegalia
() Palidez () Arritmia cardíaca () Desnutrição grave
() Icterícia () Fenômenos hemorrágicos () Edema generalizado
() Vômitos () Diarreia () Outros: _____

Doenças associadas:

- () Ausente () Doença renal () Doença cardíaca () Doença hepática
() HIV/aids () Infecção bacteriana. Especificar: _____
Outras: _____

TRATAMENTOS ESPECÍFICOS PARA LV

() Virgem de tratamento

() Antimoniato de N-metil Glucamina:

Dosagem: _____mg/Sb+5/kg/dia nº de doses: _____ nº de esquemas: _____

() Desoxicolato de anfotericina B:

Dosagem: _____mg/kg/dia nº de doses: _____ nº de esquemas: _____

() Anfotericina B lipossomal:

Dosagem: _____mg/kg/dia nº de doses: _____ nº de esquemas: _____

EXAMES COMPLEMENTARES ATUAIS

Hemácias: _____x10⁶ Hematócrito: _____% Hemoglobina: _____ g/dl

Plaquetas: _____ mm³ Leucócitos: _____ mm³ Eutrófilos: _____ mm³

AST/TGO: _____ U/L ALT/TGP: _____ U/L Bilirrubina total: _____ mg/dL

Bilirrubina direta: _____ mg/dL Ativ. deprotrombina: _____ % Albumina: _____ g/dL

Globulina: _____ g/dL Ureia: _____ mg/dL Creatinina: _____ mg/dL

Outros: _____

EXAME PARASITOLÓGICO: Aspirado de medula: () Positivo () Negativo

EXAME SOROLÓGICO: RIFI (diluição): _____ Teste rápido: _____ Elisa: _____

OUTROS: _____

INDICAÇÃO DA ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL

() Insuficiência renal estabelecida

() Idade acima de 50 anos

() Transplantados renais, cardíacos e hepáticos

() Outra indicação

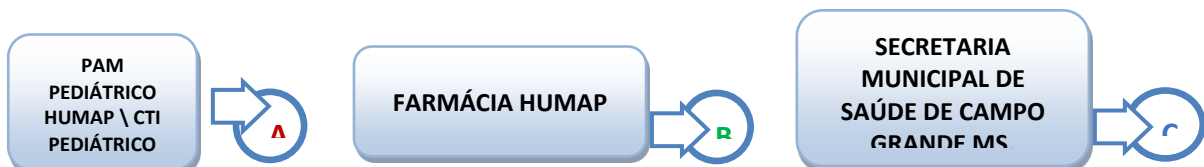
Especificar: _____

Dose prescrita: _____mg/kg/dia **Número de ampolas:** _____

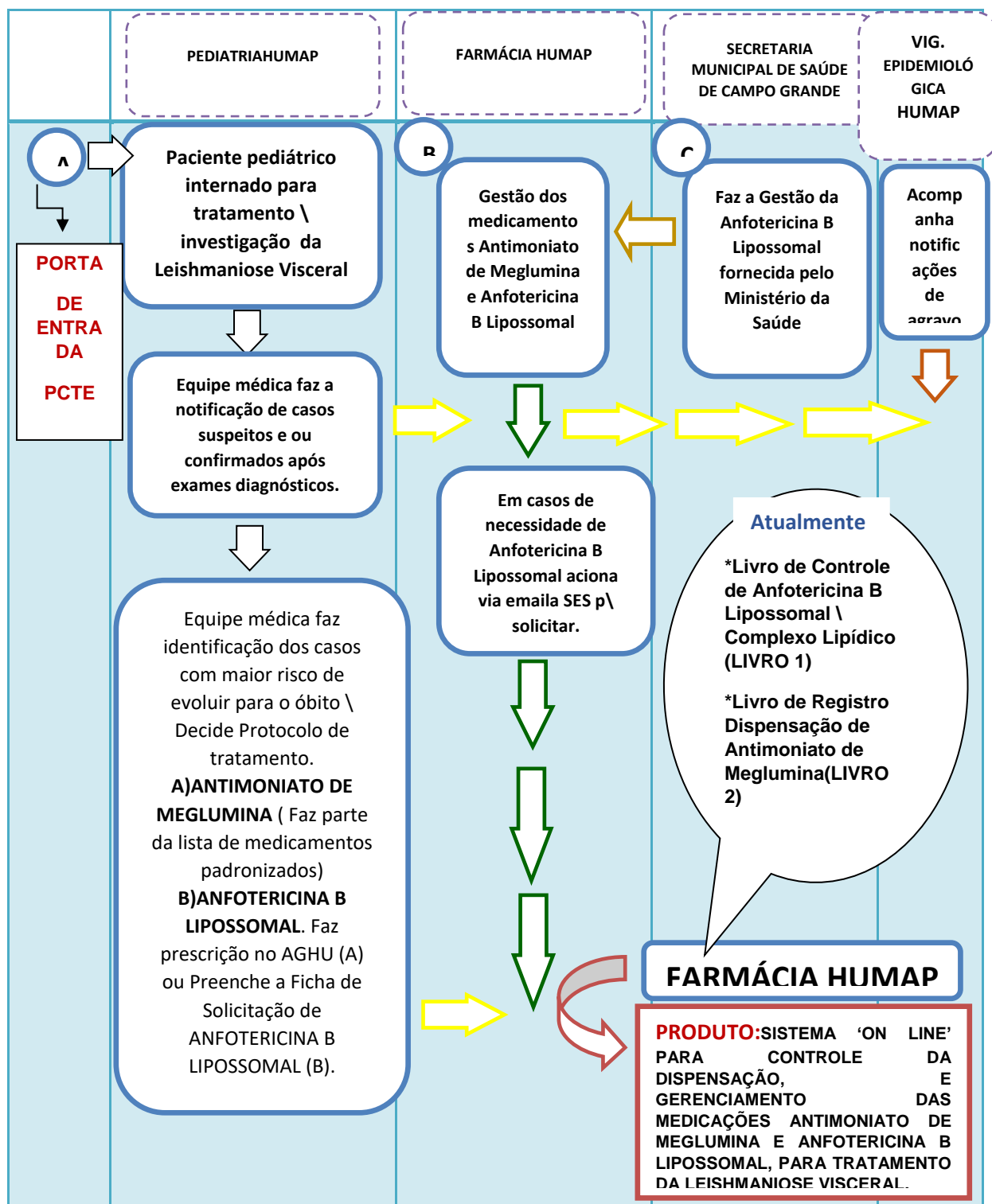
(Assinatura e carimbo do médico)

ANEXO 3

FLUXOGRAMA E PROTOCOLO DE TRATAMENTO PARA PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL HUMAP.



ANEXO 4 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO DE



PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIOSE VISCERAL.

A- DOMÍNIO DEMOGRÁFICO:

1-Iniciais do Nome: _____

2- Código _____ Ex: 001

3- Sexo _____ 4 -Idade _____ 5- Data de nascimento _____ Data da
internação _____ Alta _____

6- Procedência _____ 7- Bairro _____

8- Proveniente de aldeia indígena () 9- Proveniente de assentamento
sem-terra ()

9- Favela () 10- Casa térrea ou sobrado ()

11 – Referência de viagem () Sim _____ () Não

B- CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS, AMBIENTAIS E HÁBITOS DE VIDA:

- 1- Renda familiar mensal aproximado): () Sim Valor (em salários mínimos)
_____ () Não informado
- 2- Escolaridade dos pais\acompanhante (analfabeto, 1º ou 2º grau completo ou
incompleto, curso superior): _____ () não informado
- 3- Tipo de casa: () alvenaria () madeira/chão batido () barraco de lona
- 4- Água encanada () SIM () NÃO () NÃO INFORMADO
- 5- Descarte do lixo: () coleta feita pela prefeitura () queimado/enterrado ()
terreno baldio () NÃO INFORMADO
- 6- Destino dos dejetos: () banheiro interno () banheiro externo ()
quintal/mata () fossa séptica () NÃO INFORMADO
- 7- Tem cachorro em casa () SIM () NÃO () NÃO INFORMADO

C- DOMÍNIO DE HISTÓRIA CLÍNICA

- 1- Motivo da procura ao serviço de saúde (QUEIXA
PRINCIPAL) _____
- 2- Qual o primeiro sintoma ao início do quadro
clínico _____

3- Febre () Sim (Febre alta) maior ou igual a 39°C? _____ () Não

A febre era diária ou intermitente _____ Quantos dias de febre? _____

4- Perda de apetite () Perda de peso () Palidez () Astenia ()

8- Presença de Tosse () SIM () NÃO

Seca () ou produtiva () Quanto tempo durou a Tosse _____

9- Diarréia() SIM Quantos dias durou a diarréia _____ () NÃO

10- Vômitos () SIM () NÃO

11- Mialgia () SIM () NÃO

12 - Adenomegalia (maior que 2 cm) () SIM () NÃO

13 - Cefaléia () SIM () NÃO

11- Aumento do volume abdominal? _____ Dor abdominal? _____

12- Edema em membros () ou face() ou generalizado ()

13- Apresentou hemorragia ?() Qual: epistaxe () hematêmese ()
melena () gengival () outra _____

14- Apresenta doença associada concomitante? _____

15- Usou ou estava em uso de antibiótico () Sim

- Motivo _____ () Não

Houve hipótese de pneumonia? _____

Peso _____ Estatura _____

D – DOMÍNIO FARMACOLÓGICO

1- ANTIMONIATO DE MEGLUMINA Sim () Não ()

Dose _____ Via _____

Data do início: _____ Data do término _____

Tempo de tratamento (dias) _____

Dose diária em ml _____

Tempo de Administração do Medicamento em Horas_____

2- ANFOTERICINA B: LIPOSSOMAL Sim () Não: ()

Dose diária:_____ Dose total _____

Data de início:_____ Data do término_____

Tempo de tratamento (dias)_____

() Crianças com \leq (menos) de 30 dias de evolução

() Crianças com $>$ (mais) de 30 dias

CONVENCIONAL Sim () Não: ()

Dose diária:_____ Dose total _____

Data de início:_____ Data do término_____

Tempo de tratamento (dias)_____

() Crianças com \leq (menos) de 30 dias de evolução

() Crianças com $>$ (mais) de 30 dias

Em quantos dias após início do tratamento ficou afebril?_____

3 - NECESSIDADE DE TROCA DE TRATAMENTO

SIM () NÃO

Se SIM Após quantos dias _____

Qual o motivo da troca: () ausência de melhora da febre () ausência de redução das vísceras

() ausência de melhora laboratorial (qual exame alterado e\ou qual alteração)_____.

() intolerância à droga (algum sintoma)_____

() piora clínica_____

5- Utilizou antibióticos durante internação? () Sim () Não

Se SIM Motivo: _____

Antibiótico: _____

Antibiótico profilático ? Sim () Não ()

Infecção presente na admissão ou no decorrer da internação? _____

Quantos dias de antibiótico _____

6- Houve necessidade de transfusão papa de hemácias? () SIM () NÃO

Se SIM Quantas? _____ Transfusão de plaquetas? _____

Quantas? _____

Albumina ? _____ Quantos dias? _____

Vitamina K ? () Sim () Não

Plasma ? _____ Quantos dias ? _____ Outro _____

7- Houve necessidade de CTI? () NÃO () SIM

Por quantos Dias? _____

Ventilação mecânica? NÃO () SIM () Por quantos dias? _____

8- Necessário interrupção do tratamento por algum efeito adverso ao medicamento?

() SIM () NÃO Se SIM Qual efeito adverso _____

Quanto tempo? _____

EFEITOS ADVERSOS:

ANTIMONIATO DE MEGLUMINA:

1- ECG (): inversão e achatamento de onda T () Aumento do intervalo QTC ()
outros _____ Após quantos dias de uso _____

- 2- Arritmia cardíaca () após quantos dias de tratamento _____
dor no peito () palpitações ()
- 3- Artralgia() Após quantos dias de uso_____ Mialgia ()
- 4- anorexia () dor no local da injeção (se IM) () cefaléia ()
- 5- Alteração de amilase () Sim após quantos dias de uso_____ () Não
- 6- Náuseas e vômitos () dor abdominal () icterícia (se esta surgiu após início do tratamento) () Insuficiência hepática () Aumento de TGO e TGP
- 7- Aumento da diurese () SIM () NÃO
() Anúria () Oligúria () Aumento de uréia e creatinina
- 8- Febre durante a infusão () SIM () NÃO
- 9- Leucopenia () Anemia () Plaquetopenia () Após quantos dias de uso_____
- 10- Outras_____

ANFOTERICINA B

- **Lipossomal** Sim () Não ()
 - **Convencional** Sim () Não ()
- () Calafrios () Febre () Choque pirogênico () Flebite
- () Arritmia cardíaca () Insuficiência cardíaca () Hipopotassemia
- () Hipomagnesemia () Anemia () Insuficiência renal () Insuficiência hepática.

ANEXO 5 – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD) e PRONTUÁRIOS

Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Título do projeto: LEISHMANIOSE VISCERAL EM CRIANÇAS NO HUMAP: PROCESSO DE DISPENSAÇÃO E CONTROLE DA UTILIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS (ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL) PARA TRATAMENTO ESPECÍFICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL.

Os pesquisadores do presente projeto (abaixo subscritos) se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP). Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre RS, 24 de Outubro de 2018.

Mônica Vinhas de Souza

Daiana Turra Ferreira

ANEXO 5- TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA-HUMAP

Título da Pesquisa: LEISHMANIOSE VISCERAL EM CRIANÇAS NO HUMAP: PROCESSO DE DISPENSAÇÃO E CONTROLE DA UTILIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS (ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL) PARA TRATAMENTO ESPECÍFICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL.

Pesquisadora Responsável: MÔNICA VINHAS DE SOUZA

Pesquisadora Responsável: DAIANA TURRA FERREIRA

Como pesquisador (a) acima qualificado(a) comprometo-me cumprir rigorosamente, sob as penas da Lei, as Normas Internas aqui estabelecidas para a utilização de dados de prontuários de pacientes da **Enfermaria Pediátrica do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian HUMAP/UFMS**, que se constituem na base de dados do presente Projeto de Pesquisa (Formulário de Pesquisa-Coleta de Dados), tomando por base as determinações legais previstas nos itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 466/2012) e Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 1993), que dispõem:

d) o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) será autorizado apenas para pesquisadores do Projeto de Pesquisa devidamente aprovado pelas instâncias competentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA e do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian - HUMAP.

e) os pesquisadores (auxiliares, adjuntos, coordenador) terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados pesquisados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.

f) os dados obtidos (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) somente poderão ser utilizados neste presente projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer todo o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

Porto Alegre RS, 31/10/2018.

MÔNICA VINHAS DE SOUZA

Investigador Principal